



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale e Dipartimento di Biologia

Corso di Laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Contributo Genetico alla Schizofrenia

Genetic Contribution to Schizophrenia

Relatrice

Prof.ssa Gabriella Margherita Mazzotta

Laureanda: Beatrice Meldi

Matricola: 2011026

Anno Accademico 2022/2023

SOMMARIO

INTRODUZIONE	1
LA SCHIZOFRENIA	3
1.1 SCHIZOFRENIA: DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA	4
1.3 SINTOMATOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA	5
1.3.1 Sintomi positivi	6
1.3.2 Sintomi negativi	7
1.3.3 Sintomi disorganizzati	8
1.4 EZIOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA	9
1.4.1 Fattori genetici	9
1.4.2 Fattori prenatali e perinatali	10
1.4.3 Fattori biologici: i neurotrasmettitori	11
1.4.4 Fattori ambientali e psicologici	12
2 CONTRIBUTO GENETICO ALLA SCHIZOFRENIA	13
2.1 GENETICA COMPORTAMENTALE	13
2.1.1 Studi su famiglie	13
2.1.2 Studi su famiglie ad alto rischio	17
2.1.3 Studi su gemelli	19
2.1.4 Studi su figli adottati	21
2.2 GENETICA MOLECOLARE	24
2.2.1 Geni maggiormente associati alla schizofrenia	24
2.2.2 Studi Genome Wide Association (GWAS)	31
2.2.3 Studi su organismi modello: i roditori	35
CONCLUSIONI	45
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico complesso che compromette gravemente l'attività psichica, emotiva, sociale e la percezione del sé (Fabi et al., 2013).

La maggioranza delle diagnosi viene effettuata tra i 20 e i 25 anni, impattando profondamente sulle possibilità sociale e lavorative dell'individuo con conseguenze devastanti (Walker et al., 2004).

La schizofrenia non ha confini, occorrendo in tutti i Paesi e tra tutti i gruppi etnici con una prevalenza stimata tra 0,3-0,7% nel corso della vita (Fabi et al., 2013).

I quesiti più frequenti fanno riferimento alla natura e ai processi eziologici del disturbo, dipendenti dall'interazione tra vulnerabilità genetica e fattori ambientali (Walker et al., 2004).

A sostegno dell'ipotesi dell'ereditabilità della schizofrenia, gli studi di aggregazione hanno evidenziato un'incidenza maggiore del disturbo schizofrenico tra i familiari di persone affette.

Inoltre, "le ricerche nell'ambito della biologia molecolare hanno permesso di identificare geni che conferiscono suscettibilità alla schizofrenia", confermando la possibile natura multifattoriale del disturbo (Fabi et al., 2013).

La seguente tesi analizza gli aspetti eziologici e sintomatologici del disturbo schizofrenico, ponendo successivamente l'attenzione sulla letteratura scientifica inerente al tema dell'ereditabilità del disturbo attraverso studi di genetica comportamentale e molecolare, con l'obiettivo di valutare il possibile contributo genetico alla schizofrenia.

L'elaborato si articola in due capitoli.

Il primo capitolo riassume le principali caratteristiche del disturbo schizofrenico, partendo dalla definizione attuale e dai criteri diagnostici del DMS-V a fine diagnostico.

Successivamente, oltre alla descrizione delle differenti classificazioni del disturbo utilizzate nel corso della storia e ad alcune indicazioni epidemiologiche, viene illustrata la sintomatologia schizofrenica con differenziazione tra sintomi positivi, negativi e disorganizzati.

Per concludere il capitolo vengono citati e descritti i principali fattori partecipanti all'eziologia della schizofrenia, tra cui i fattori genetici trattati ampiamente nel capitolo successivo.

Il secondo capitolo si focalizza sull'analisi della letteratura scientifica esistente inerente al possibile contributo genetico al disturbo schizofrenico.

Dopo una breve spiegazione degli aspetti principali della genetica, tra cui l'utilizzo di organismi modello e l'occorrenza di mutazioni, viene introdotto il concetto di mappatura genetica come progresso scientifico fondamentale per gli studi illustrati successivamente.

Il contributo genetico alla schizofrenia viene indagato attraverso l'analisi di studi di genetica comportamentale e molecolare.

La genetica comportamentale, attraverso i suoi studi attuati su famiglie e gemelli principalmente, si occupa di valutare e analizzare il grado di ereditabilità del disturbo tra soggetti con gradi di parentela differenti.

La genetica molecolare, tramite studi GWAS e su organismi modello modificati, cerca di individuare i principali geni, con relativi SNPs e aplotipi, e circuiti cerebrali che, in associazione a fattori di rischio ambientali, portano ad un aumento della vulnerabilità genetica individuale alla schizofrenia.

CAPITOLO 1

LA SCHIZOFRENIA

1.1 Schizofrenia: definizione e criteri diagnostici

La schizofrenia è una psicosi che causa una compromissione marcata delle capacità di percepire, pensare, impegnarsi o esprimersi chiaramente negli individui affetti (Gubi et al., 2014).

È una malattia mentale grave e persistente caratterizzata da linguaggio e pensiero disorganizzato, in cui le idee non sono collegate tra loro in maniera logica; allucinazioni e percezione distorta della realtà, deliri, alterazioni comportamentali, deficit cognitivi e sociali, e mancanza di espressività emozionale (Ann M. Kring et al., 2017).

La definizione di schizofrenia ha subito diverse modificazioni nel corso degli anni e attraverso le varie edizioni del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*), portando ad una generale discrepanza nei criteri diagnostici utilizzati.

Secondo la versione più aggiornata del DSM, ovvero il DSM-5 (2013), la diagnosi di schizofrenia avviene attraverso l'osservazione di sei criteri principali (A-F).

Il Criterio A indica i cinque sintomi caratteristici; due o più di essi devono essere presenti per almeno un mese (Rajiv Tandon et al., 2013).

Tra i sintomi presenti, almeno uno deve necessariamente rientrare tra i primi tre:

1. Deliri
2. Allucinazioni
3. Eloquio disorganizzato
4. Comportamento disorganizzato o catatonico
5. Sintomi negativi (diminuzione dell'espressione emozionale o abulia)

A partire dall'esordio, come indicato dal Criterio B, nell'individuo deve essersi manifestato un declino nelle capacità lavorative e relazionali (Ann M. Kring et al., 2017).

Il criterio C indica la durata: devono essere presenti segni continuativi del disturbo per un periodo di almeno 6 mesi.

Questo arco di tempo deve includere almeno un mese di episodio acuto, detto anche fase attiva, (Ann M. Kring et al., 2017), in cui sono osservabili almeno due tra i sintomi contenuti nel criterio A (Rajiv Tandon et al., 2013).

Possono essere presenti, inoltre, fasi prodromiche o residuali in cui si osservano soltanto sintomi negativi, o 2 o più sintomi del Criterio A in forma attenuata.

In base al Criterio D e E deve essere esclusa sia la presenza di disturbo schizoaffettivo o disturbi dell'umore, sia l'assunzione di sostanze o farmaci che possano in alcun modo essere causa dei sintomi osservati.

Infine, secondo il criterio F, se è presente una storica clinica di Disturbo dello Spettro dell'Autismo o di qualsiasi altro disturbo dello sviluppo o della comunicazione durante l'infanzia, la diagnosi di schizofrenia può essere effettuata solamente in caso di marcati deliri e allucinazioni per almeno un mese (Rajiv Tandon et al., 2013).

1.2 Epidemiologia della schizofrenia

La prevalenza del disturbo schizofrenico, ovvero la porzione di popolazione affetta da esso in uno specifico momento, è circa 5 individui ogni 1000.

Il tasso di incidenza della schizofrenia è circa 0.20/1000/anno (ovvero 0.20 ogni 1000 individui nel corso di un anno), e varia considerevolmente in base all'area geografica considerata (Messias et al., 2007).

L'identificazione di differenze sessuali nella schizofrenia risale alla descrizione di Krapelin (1893) della *dementia praecox* come un disturbo più frequente nei maschi di giovane età.

Da allora, la letteratura riguardante la schizofrenia ha mostrato evidenze rispetto a differenze tra maschi e femmine in termini di età di insorgenza, espressione sintomatologica, fattori neurobiologici, decorso, risposta al trattamento, incidenza e trasmissione a livello familiare. Attraverso un'ampia rassegna critica della letteratura tra il 1980 e il 1994, Goldstein (1995) ha rilevato che le diversità relate al sesso erano in gran parte dovute ai rigidi criteri diagnostici utilizzati (Goldstein, 1997).

Studi recenti suggeriscono che l'incidenza della schizofrenia è maggiore negli uomini, con una prevalenza nell'arco di vita dell'1% circa, leggermente superiore rispetto alle donne (Ann M. Kring et al., 2017).

Una delle scoperte maggiormente replicate riguarda la differenza tra maschi e femmine rispetto l'età di comparsa del disturbo: il periodo di massima insorgenza per i maschi si colloca tra i 18 e i 25 anni, mentre nelle femmine tra i 25 e i 30 anni.

Durante l'adolescenza, la prevalenza del disturbo tra uomini e donne è di circa 2 a 1.

Questo rapporto subisce un'inversione con l'avanzamento dell'età, colpendo due donne ogni uomo affetto (rapporto 2:1) (Goldstein, 1997): ciò è dovuto ad un secondo picco di insorgenza del disturbo nella popolazione femminile tra i 55 e i 64 anni (Messias et al., 2007)

Infine, la letteratura più recente riguardo la schizofrenia evidenzia differenze nell'espressione dei sintomi sesso-related, con una prevalenza di sintomatologia negativa negli uomini rispetto alle donne (Goldstein, 1997).

1.3 Sintomatologia della schizofrenia

I sintomi specifici hanno subito numerose modificazioni negli anni e tra culture differenti, e con loro anche l'importanza diagnostica e prognostica ad essi associata (Andreasen, 1991).

Due importanti studi internazionali condotti all'inizio del 1970, l'*International Pilot Study of Schizophrenia* (IPSS; *World Health Organization* 1973) e l'*U.S.-U.K. study* (Kendell et al. 1971; Cooper et al. 1972), hanno dimostrato che i criteri diagnostici utilizzati dagli psicologi americani erano molto più ampi di quelli applicati nel resto del mondo (Andreasen, 1991).

Nel 1974 Strauss, nel tentativo di raggruppare in *clusters* specifici le numerose manifestazioni fenotipiche del disturbo schizofrenico, identificò tre classi distinte di sintomi: positivi (allucinazioni, deliri, disturbi formali del pensiero, bizzarrie), negativi (appiattimento affettivo, alogia, apatia) e disturbi nelle relazioni affettive.

Agli esordi del 1980 Tim Crow propose una categorizzazione dicotomica della sintomatologia raggruppando i sintomi in positivi e negativi.

Successivamente, la maggior parte dei ricercatori intenzionati ad analizzare le dimensioni sintomatologiche della schizofrenia ha utilizzato un approccio analitico di tipo psicometrico tramite analisi fattoriale, ovvero una tecnica statistica multivariata che consente di concentrare un elevato numero di variabili in un piccolo numero di fattori rappresentanti le componenti principali del quadro clinico.

L'analisi dei risultati ottenuti applicando queste metodologie ad un vasto campione di pazienti con schizofrenia ha fatto emergere un modello a tre dimensioni: positiva (deliri e allucinazioni), negativa (anedonia, povertà del linguaggio, coartazione affettiva) e disorganizzata (comportamento bizzarro o inappropriato, disorganizzazione ideativa, affettività inappropriata).

“I criteri diagnostici del DSM-IV ricalcano piuttosto fedelmente questa impostazione” (Brugnoli, 2008).



Figura 1: sintomatologia schizofrenica.

1.3.1 Sintomi positivi

I sintomi positivi sono “un sintomo della schizofrenia che rappresenta un eccesso o una distorsione della normale funzione, distinta da un *deficit* o mancanza della normale funzione (*American Psychological Association, APA*).

I sintomi positivi includono deliri e allucinazioni.” (VandenBos, 2007).

Questi non sono specifici del disturbo schizofrenico e ne caratterizzano maggiormente gli episodi acuti (Ann M. Kring et al., 2017).

I deliri sono considerati delle trasformazioni della struttura dell’esperienza (Bovet, 1993), “una falsa credenza personale basata su un’inferenza errata della realtà esterna e fermamente sostenuta nonostante ciò che quasi tutti gli altri credono e nonostante ciò che costituisce una prova o un’evidenza incontrovertibile ed evidente del contrario.

La convinzione non è normalmente accettata da altri membri della cultura o sottocultura della persona.” (DSM-III-R, 1987) (Butler, 1991).

I deliri ricorrono in più della metà degli individui con schizofrenia e possono assumere diverse forme: deliri di persecuzione, rilevati nel 65% di un ampio campione transazionale di soggetti con diagnosi di schizofrenia; inserzioni di pensiero, caratterizzate dalla convinzione che pensieri estranei vengano posti nella propria mente da una fonte esterna; diffusioni del pensiero, che portano la persona a credere che i suoi pensieri vengano trasmessi o diffusi anche ad altri; deliri di grandezza, ossia manifestazioni esagerate della propria importanza o potere; e idee di riferimento, in cui l'individuo incorpora all'interno di una struttura delirante eventi ordinari attribuendo un significato personale alle attività comuni altrui.

Le allucinazioni sono un disturbo della percezione che genera nell'individuo “esperienze sensoriali in assenza di alcuno stimolo ambientale rilevante” (Ann M. Kring et al., 2017).

Le allucinazioni uditive sono le più diffuse (Wahyuni et al., 2021), esperite dal 60-80% degli individui affetti da schizofrenia (Lim et al., 2016).

Tra le altre tipologie, circa il 20% dei pazienti soffre di allucinazioni di tipo visivo e il 10% di allucinazioni in altre modalità sensoriali quali olfatto, gusto e tatto (Wahyuni et al., 2021).

Nonostante la frequenza di allucinazioni in più modalità simultaneamente sia sempre stata sottovalutata, i risultati della ricerca condotta da Lim et al. (2016) hanno mostrato che le allucinazioni multisensoriali (*Multimodal Hallucinations*, MMHs) sono il sintomo percettivo più diffuso nei pazienti con disturbo schizofrenico (Lim et al., 2016).

1.3.2 Sintomi negativi

I sintomi negativi identificano un *deficit* o assenza nelle funzioni e comportamenti normali in riferimento a motivazione, interesse ed espressione emozionale e verbale - come mostrato in apatia, anedonia, asocialità, appiattimento dell'affettività e alogia” (Correll, 2020).

Nonostante continuino ad occupare un ruolo marginale nella diagnosi, Strauss sostenne il loro legame con la cronicità della schizofrenia, e per questo la loro rilevanza ai fini della prognosi (Dollfus, 2017): “la presenza di molti sintomi negativi è un forte fattore predittivo di una scarsa qualità di vita” (Ann M. Kring et al., 2017).

I cinque sintomi negativi indicati precedentemente possono essere ricondotti a due diversi ambiti: il primo, definito *ambito della motivazione e del piacere*, comprende motivazione, esperienza emozionale e socialità; il secondo, che include l'espressione emotiva e la verbalizzazione, è indicato come *ambito emotivo*.

L'appiattimento dell'affettività include la diminuzione dell'espressione delle emozioni facciali, del contatto visivo, del tono di voce e della gestualità utilizzata al fine di dare enfasi emotiva al discorso.

Con il termine asocialità si vuole indicare una grave compromissione nei rapporti sociali, con scarso interesse nell'instaurare relazioni di qualsiasi tipo e desiderio di trascorrere molto tempo in solitudine.

L'alogia identifica una significativa riduzione della quantità di eloquio, con risposte brevi o monosillabiche alle domande ed evitamento della comunicazione (Correll, 2020).

“L'abulia, o apatia, si manifesta con una mancanza di motivazione e un apparente disinteresse per le consuete attività quotidiane, oppure con un'incapacità di portarle a termine, ivi compresi gli impegni lavorativi e scolastici, gli hobby o le attività sociali.”.

Gli individui con schizofrenia presentano un *deficit* di piacere anticipatorio, definito come il piacere che ci si aspetta o si prevede derivi da eventi o attività future, ma non di piacere consumatorio, ovvero esperito nel “qui ed ora”.

“La perdita di interesse per l'esperienza del piacere o una riferita diminuzione di tale esperienza è detta anedonia” (Ann M. Kring et al., 2017).

1.3.3 Sintomi disorganizzati

La terza dimensione sintomatologica della schizofrenia, i cosiddetti sintomi disorganizzati, comprende comportamento bizzarro o inappropriato, disorganizzazione ideativa, affettività inappropriata (Brugnoli, 2008).

L'eloquio disorganizzato, definito anche disturbo formale del pensiero, indica l'“incapacità di organizzare le idee e di parlare in modo che un ascoltatore possa comprendere”.

La comunicazione è resa confusa da un allentamento dei nessi associativi, detto deragliamento, che causa una difficoltà nel rimanere nell'argomento del discorso.

Il comportamento disorganizzato identifica una generale difficoltà nella gestione ed esecuzione di attività della vita quotidiana.

Nell'ultima versione del DSM-5 una manifestazione di questo sintomo è definita catatonia (Ann M. Kring et al., 2017).

Fino ad allora questo termine era utilizzato per indicare un sottotipo di schizofrenia, ora identifica un episodio specifico riscontrabile in diversi disturbi.

Infatti, nonostante sia generalmente associata al disturbo schizofrenico, i dati confermano la sua ricorrenza in altri disturbi psichiatrici, neurologici e sistemici.

La catatonìa è una “sindrome dei segni motori associata a disturbi dell’umore, del comportamento o del pensiero” (Mormando, 2020).

Sono state identificate due tipologie di catatonìa: la prima, detta forma attiva o eccitata, porta ad un insolito incremento del livello complessivo di attività accompagnato da movimenti motori incessanti e discorsi ripetitivi; la forma ritardata, definita immobilità catatonica, è caratterizzata da ritiro, catalessi, mutismo, sguardo fisso e flessibilità cerea (Mormando, 2020).

La flessibilità cerea indica l’assunzione e il mantenimento di posizioni inconsuete per periodi di tempo molto lunghi, anche se queste sono indotte da una fonte esterna (Ann M. Kring et al., 2017).

1.4 Eziologia della schizofrenia

Tra la metà e la fine del diciannovesimo secolo si riteneva che la schizofrenia fosse comunemente causata dalla sifilide terziaria, nonostante i ricercatori fossero incerti sull’esistenza di una connessione tra la sintomatologia schizofrenica e la sifilide stessa. I primi studiosi del disturbo schizofrenico, come Kraepelin (1913) e Eugen Bleuler (1911), non hanno postulato teorie eziologiche certe riguardo le origini del disturbo, ma suggerirono la possibile presenza di basi biologiche.

Sebbene le teorie enfatiche sull’esistenza di determinanti psicosociali abbiano guadagnato popolarità a metà del 1900, i teorici contemporanei presumono l’esistenza di una vulnerabilità biologica alla schizofrenia fin dalla nascita (Walker et al., 2004).

Oltre alla presenza di fattori ambientali, psicologici e biologici concorrenti all’eziologia del disturbo (Ann M. Kring et al., 2017), i ricercatori hanno identificato due fonti principali di vulnerabilità: fattori genetici e complicanze prenatali o perinatali (Walker et al., 2004).

1.4.1 Fattori genetici

Una delle scoperte più accertate riguardo la schizofrenia è la possibilità di ereditare la vulnerabilità al disturbo (Walker et al., 2004), e ciò è confermato dagli studi di genetica comportamentale e molecolare (Ann M. Kring et al., 2017).

Gli studi di genetica del comportamento sulla famiglia e figli, più convincenti perché ben replicati (Ann M. Kring et al., 2017), hanno tutti evidenziato l’alto rischio di manifestare il disturbo per gli individui aventi un parente biologico affetto da esso.

Più stretto è il grado di parentela genetica, maggiore è la probabilità che anche il parente soffra di schizofrenia (Walker et al., 2004).

“La schizofrenia è geneticamente eterogenea, ossia i fattori genetici possono variare da caso a caso” (Ann M. Kring et al., 2017).

I risultati dei numerosi studi hanno evidenziato che il disturbo coinvolge più geni che agiscono simultaneamente, e non un singolo gene.

Inoltre, le ricerche di genetica molecolare hanno identificato una serie di geni che sembrano spiegare una piccola percentuale di casi (Walker et al., 2004).

La vasta eterogeneità sintomatologica della schizofrenia è ulteriormente intensificata dalla mediazione tra l'espressione genica e l'ambiente in cui l'individuo agisce (Ann M. Kring et al., 2017).

I ricercatori non sono ancora in grado di stimare l'entità relativa del contributo genetico e dell'ambiente all'eziologia della schizofrenia (Walker et al., 2004).

1.4.2 Fattori prenatali e perinatali

Gli eventi che influenzano negativamente lo sviluppo fetale sono, oggigiorno, considerati potenziali *triggers* ambientali della vulnerabilità genetica.

Vi sono numerose evidenze che le complicanze ostetriche (*Obstetrical Complications*, OCs) abbiano un'influenza negativa sullo sviluppo del cervello fetale (Walker et al., 2004); tali complicazioni potrebbero causare un ridotto apporto di ossigeno al cervello con conseguente perdita di materia grigia corticale (Ann M. Kring et al., 2017).

Inoltre, numerosi studi hanno mostrato che pazienti affetti da schizofrenia hanno maggiori probabilità di avere una storia di OCs (Walker et al., 2004).

Un ulteriore evento prenatale associato ad un aumento del rischio d'insorgenza è la contrazione di infezioni materne durante la gravidanza.

“L'infezione prenatale più ampiamente studiata è quella collegata al virus dell'influenza” (Ann M. Kring et al., 2017).

Uno studio recente ha evidenziato che l'esposizione delle madri all'influenza durante il primo trimestre di gravidanza è associata, nei figli, ad un rischio di schizofrenia sette volte superiore alla norma; la potenziale esposizione è stata misurata direttamente tramite la presenza di anticorpi del virus nel sangue materno (Ann M. Kring et al., 2017).

L'esposizione ad eventi stressanti durante la gravidanza è stata assiduamente associata ad un aumento della probabilità di sviluppare schizofrenia ed altri disturbi psichiatrici nella prole adulta (Walker et al., 2004).

Lo stress, infatti, provocando un aumento della secrezione di cortisolo con successivo aumento dell'attività dopaminergica, rende più probabile lo sviluppo dei sintomi (Ann M. Kring et al., 2017).

Scoperte recenti indicano che anche i traumi cerebrali post-natali possono aumentare il rischio di schizofrenia (Walker et al., 2004).

1.4.3 Fattori biologici: i neurotrasmettitori

Le prime teorie inerenti ad una possibile anomalia nella normale attività neurotrasmettitoriale si focalizzavano sull'epinefrina e la norepinefrina ma, secondo studi recenti, la dopamina sembra svolgere un ruolo più duraturo.

La dopamina è largamente distribuita nel cervello ed è uno dei neurotrasmettitori che veicola la comunicazione nei circuiti che collegano le regioni cerebrali corticali e subcorticali (Walker et al., 2004).

“La teoria secondo la quale la schizofrenia sarebbe associata ad un eccesso di attività del neurotrasmettitore dopamina si fonda sulla conoscenza che i farmaci efficaci nel trattare la schizofrenia riducono l'attività dei sistemi dopaminergici” (Ann M. Kring et al., 2017).

Il supporto iniziale al ruolo della dopamina nel disturbo si basava su evidenze indirette (Walker et al., 2004) dedotte da risultati sperimentali sulle anfetamine: esse, intensificando l'attività dopaminergica, possono indurre uno stato molto alla schizofrenia in soggetti sani ed esacerbare i sintomi negli individui affetti (Ann M. Kring et al., 2017).

Tra le altre anomalie dopaminergiche potenzialmente associate alla schizofrenia troviamo un eccessivo numero di recettori, maggiormente correlato con i sintomi positivi e disorganizzati, e un'ipoattività dei neuroni dopaminergici della corteccia prefrontale, legata ai sintomi negativi (Ann M. Kring et al., 2017).

Altri neurotrasmettitori possibilmente implicati nel disturbo sono glutammato, serotonina e acido gamma-amminobutirrico (GABA).

I ricercatori hanno trovato una ridotta attività dei recettori del glutammato, neurotrasmettitore di tipo eccitatorio (Walker et al., 2004), nel fluido cerebrospinale di persone con schizofrenia: ciò è stato confermato dalla rilevazione di bassi livelli dell'enzima necessario per produrre questa sostanza in studi *post mortem*.

Inoltre, lo stupefacente fenciclidina (PCP) può indurre sia sintomi positivi sia negativi in soggetti non schizofrenici interferendo con uno dei recettori del glutammato (Ann M. Kring et al., 2017).

La possibile disfunzione nella trasmissione glutammatergica è strettamente correlata all'ipotesi dopaminergica della schizofrenia, in quanto sono presenti connessioni reciproche tra le proiezioni cerebrali anteriori di dopamina ed i sistemi che utilizzano il glutammato. Le teorie attuali sul ruolo del GABA, neurotrasmettitore di tipo inibitorio, deducono che sia implicato nell'insorgenza del disturbo perché i processi corticali richiedono un equilibrio ottimale tra l'inibizione del GABA e l'eccitazione glutammatergica. Gli effetti inibitori GABAergici risultano maggiori in soggetti affetti (Walker et al., 2004).

1.4.4 Fattori ambientali e psicologici

I risultati di numerose ricerche supportano l'ipotesi secondo cui gli eventi stressanti possono peggiorare il decorso della schizofrenia (Walker et al., 2004); gli individui affetti dal disturbo appaiono infatti molto reattivi rispetto ai fattori di stress quotidiani (Ann M. Kring et al., 2017).

La frequenza di eventi stressanti sembra aumentare nei mesi immediatamente precedenti ad una ricaduta della schizofrenia, e l'esposizione ad essi può contribuire all'insorgenza di sintomi in individui vulnerabili (Walker et al., 2004).

I due fattori maggiormente indagati sono lo *status* socioeconomico e la famiglia.

“La schizofrenia si osserva a tutti i livelli di status socioeconomico”, la correlazione tra il disturbo e la condizione socioeconomica è costante ma difficile da interpretare.

Secondo l'ipotesi sociogenetica i fattori di stress associati allo status contribuiscono allo sviluppo della schizofrenia; l'ipotesi della selezione sociale indica lo sviluppo del disturbo come condizione che altera le capacità degli individui affetti a tal punto da comprometterne lo status socioeconomico.

Il termine “madre schizofrenogena”, utilizzato in passato per indicare una madre fredda, dominante e conflittuale capace di indurre il disturbo nei figli, non è stato suffragato dai risultati degli studi condotti.

In generale, sembra che i membri delle famiglie di individui affetti manifestino “modalità di comunicazione e livelli di conflittualità più elevati rispetto alle famiglie di individui senza schizofrenia”.

Da una serie di ricerche è emerso che la famiglia può incidere sulla capacità di recupero dopo la dimissione (Ann M. Kring et al., 2017).

CAPITOLO 2

CONTRIBUTO GENETICO ALLA SCHIZOFRENIA

2.1 Genetica comportamentale

2.1.1 Studi su famiglie

I lavori iniziali a sostegno dell'ereditarietà della schizofrenia, definiti studi di *clustering*, si basano sull'aggregazione familiare.

Il primo, effettuato da Rudin nel 1916, ha confrontato la frequenza del disturbo in famiglie di pazienti schizofrenici e nella popolazione generale.

“Questi lavori hanno indicato una maggiore frequenza della schizofrenia nelle famiglie dei malati (0,5-8%) rispetto a quella attesa nella popolazione generale (0,2-0,6%), ed una maggiore incidenza di malattia nei parenti di primo grado, rispetto ai parenti di secondo o di terzo grado” (Fabi et al., 2013).

Inoltre, secondo lo studio di Kendler et al. nel 1996, il rischio aumenta via via che il rapporto tra probando, ovvero la persona affetta da schizofrenia, e parente diventa più stretto (Ann M. Kring et al., 2017).

Hanno analizzato, attraverso il modello di regressione *Cox Proportional Hazard*, la relazione tra l'età di insorgenza ed il rischio di sviluppare lo stesso disturbo tra i parenti dei soggetti affetti (Kendler et al., 1996).

Sono stati esaminati due gruppi: tutti gli individui con diagnosi di schizofrenia estratti dal *Roscommon County Case Register*, detto gruppo “schizofrenico” (n=303), ed un campione casuale contenente il 75% dei soggetti del registro con diagnosi di disturbo affettivo maggiore, definito gruppo “affetto” (n=99).

In un *follow-up*, eseguito 15 anni dopo l'esordio del disturbo su 375 soggetti con diagnosi di schizofrenia tramite DSM-III-R, gli studiosi hanno direttamente intervistato in modalità anonima tutti i parenti di primo grado dei soggetti affetti e di un gruppo di controllo sano. Dai risultati ottenuti è stato dedotto un debole rapporto tra l'età di esordio della schizofrenia nei soggetti affetti e il rischio di insorgenza nei parenti.

Nonostante ciò, gli esiti risultano più consistenti se interpretati attraverso un modello in cui la variabilità nell'età di insorgenza del disturbo viene indagata in riferimento ad esperienze ambientali che sono in gran parte uniche per l'individuo e i suoi parenti (Kendler et al., 1996).

Lo studio svolto da Gottesman et al. nel 2010 ha esaminato l'incidenza cumulativa della schizofrenia e del disturbo bipolare tra persone aventi due, uno o nessun genitore biologico affetto o incluso in un trattamento (Gottesman et al., 2010).

Il campione sperimentale, composto da una coorte di oltre 2.6 milioni di danesi con collegamento con i propri genitori biologici, è stato ricavato da due registri: il Sistema di Registrazione Civile Danese (*Danish Civil Registration System*) e il Registro Psichiatrico Centrale Danese (*Danish Psychiatric Central Register*).

Al fine di analizzare i dati, fatta eccezione per i soggetti con diagnosi psichiatrica aventi entrambi i genitori ricoverati per i disturbi indagati, sono state misurate ed esaminate le incidenze cumulative nei figli di coppie con un solo o nessun genitore affetto da disturbo schizofrenico o bipolare in regime di ricovero.

I risultati rivelano un'incidenza di schizofrenia più alta tra i figli con due genitori ricoverati per il medesimo disturbo.

Il rischio in 270 soggetti aventi entrambi i genitori ricoverati con diagnosi era circa 27.3%, con un aumento fino al 39.2% quando sono stati inclusi anche i disturbi legati alla schizofrenia.

In 13,878 individui aventi un solo genitore affetto il rischio era pari al 7.0%; una probabilità di 0.86% è stata rilevata analizzando 2 239 551 figli di coppie sane.

L'incidenza di schizofrenia era alta anche nei soggetti aventi un genitore trattato per schizofrenia e un genitore trattato per disturbo bipolare, con una probabilità del 15.6%, rispetto alle persone che avevano un solo genitore ricoverato (Gottesman et al., 2010).

Ulteriori studi hanno rilevato un maggior numero di sintomi negativi resistenti al trattamento nei soggetti con storia familiare di schizofrenia "rispetto a quelli le cui famiglie non presentano casi di schizofrenia" (Ann M. Kring et al., 2017).

Queste scoperte sono coerenti con la forte componente genetica associata ai sintomi negativi attraverso gli studi sui gemelli (Malaspina et al., 2000).

Alcuni sintomi negativi sono riscontrabili anche in parenti non schizofrenici di soggetti affetti; questo, insieme ad altre evidenze, suggerisce che i sintomi negativi possano essere relati ad una predisposizione ereditaria del disturbo schizofrenico.

La ricerca effettuata da Malaspina et al. nel 2000 ha analizzato 99 soggetti, volontari, fisicamente sani con diagnosi di schizofrenia effettuata secondo i criteri del DSM-III-R.

In base ai dati ottenuti, tramite la Scala dei Sindromi Positivi e Negativi (*The Positive and Negative Syndrome Scale*) e la Scala di Valutazione della Depressione di Hamilton

(*Hamilton Depression Rating Scale*), soltanto la valutazione dei sintomi negativi differiva nei due gruppi evidenziano una maggiore presenza di essi nei soggetti con storia familiare. Oltre ad indicare che questi soggetti manifestano maggiormente sintomi negativi rispetto a quelli positivi, i dati indicano punteggi elevati rispetto al ritiro emotivo, scarsità di rapporti interpersonali e mancanza di spontaneità.

Le analisi svolte hanno mostrato che gli individui affetti da schizofrenia con storia familiare inerente alla malattia non erano soggetti ad una maggiore presenza di *deficit* legati al disturbo, ma la presenza di un'anamnesi familiare o di *deficit* erano relati ad una maggiore presenza e gravità dei sintomi negativi nei soggetti schizofrenici (Malaspina et al., 2000). La maggior parte degli studi fino ad ora condotti hanno utilizzato campioni composti da individui di origine europea e americana; al fine di rendere le scoperte ottenute generalizzabili a livello globale, nel 2010 Calkins et al. hanno creato il Progetto Tra gli Afro-American per Esplorare i Rischi della Schizofrenia (*Project Among African-Americans to Explore Risks for Schizophrenia*, PAARTNERS) (Calkins et al., 2010).

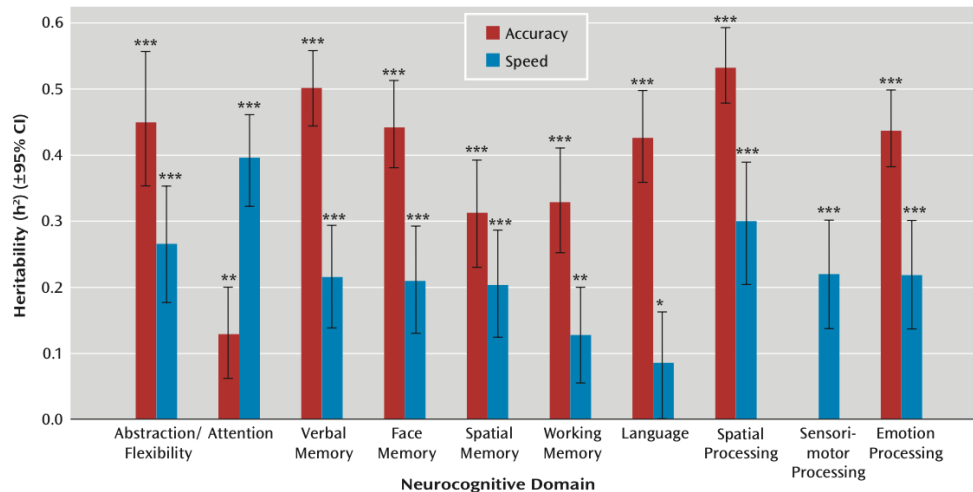
Il progetto PAARTNERS è stato volto all'identificazione di geni responsabili della schizofrenia attraverso l'analisi di due caratteristiche principali: la generale ereditabilità di capacità neurocognitive nelle famiglie afroamericane, e la relazione tra neurocognizione e psicopatologia in famiglie di soggetti afro-americani affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo.

Le famiglie incluse, per un totale di 1872 partecipanti, sono state selezionate tra i nuclei familiari di soggetti schizofrenici con almeno 6 mesi di sintomi compatibili con i criteri per la diagnosi del disturbo, in assenza di dipendenza o uso di sostanze.

Ai partecipanti è stata somministrata, in otto siti diversi di raccolta dati, una batteria neurocognitiva computerizzata, sviluppata e validata per studi su larga scala, attraverso l'utilizzo di icone cliccabili su *desktop* o *laptop* in un ordine fisso.

La batteria comprendeva 14 *tasks* facenti riferimento a 10 ambiti neurocognitivi differenti: astrazione e flessibilità mentale, attenzione, memoria di lavoro, memoria verbale, memoria facciale, memoria spaziale, linguaggio, processamento sensori-motorio e processamento emotivo.

Per ogni categoria è stata valutata accuratezza (numero totale di risposte corrette) e velocità (tempo di risposta per le risposte corrette) (Calkins et al., 2010).



*Figura 2: stima di ereditabilità del funzionamento neurocognitivo in pazienti afro-americani con schizofrenia o disordine schizoaffettivo, e relativi parenti. Al fine di valutare la significatività del punteggio ottenuto relativo all'ereditabilità: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ e *** $p < 0.0001$. Errore standard da 0.04 a 0.05.*

Una vasta ereditabilità è stata riscontrata nei domini particolarmente implicati nella schizofrenia, inclusa astrazione e flessibilità ($h^2 = 0.46$), memoria verbale ($h^2 = 0.50$) e memoria facciale ($h^2 = 0.44$).

Anche l'ereditabilità stimata riguardo all'accuratezza del processamento spaziale ($h^2 = 0.53$), del processamento emotivo ($h^2 = 0.44$) e del linguaggio ($h^2 = 0.43$) è risultata elevata, nonostante queste abilità non siano state largamente investigate come candidate endofenotipiche del disturbo.

Per quanto riguarda l'attenzione, l'ereditabilità dell'accuratezza è risultata bassa ($h^2 = 0.13$) mentre la velocità è risultata elevata ($h^2 = 0.40$).

I partecipanti con schizofrenia si sono dimostrati meno accurati del gruppo di controllo sano in tutte le categorie testate, tranne per quanto riguarda la velocità nel linguaggio.

Il gruppo affetto da disturbo schizofrenico o schizoaffettivo è risultato meno accurato sia rispetto ai parenti sani, sia rispetto ai parenti affetti da altri disturbi.

L'analisi dei punteggi ottenuti dai parenti sani ha evidenziato un basso livello di accuratezza generale rispetto al gruppo di controllo esterno in tutti gli ambiti indagati, fatta eccezione per la memoria spaziale, mostrando la possibile presenza di deterioramento cognitivo anche nei parenti psichiatricamente sani.

I risultati ottenuti supportano l'ipotesi che le abilità neurocognitive, specialmente quelle implicate come endofenotipi nella schizofrenia, sono ereditabili anche nelle famiglie afroamericane (Calkins et al., 2010).

2.1.2 Studi su famiglie ad alto rischio

Lo studio su famiglie ad alto rischio prende avvio da uno o entrambi i genitori biologici affetti, e ne segue la prole longitudinalmente al fine di identificare quanti di essi sviluppino il disturbo e quali fattori neurobiologici e comportamentali infantili siano predittivi (Ann M. Kring et al., 2017).

Il primo studio, avviato negli anni Sessanta da Mednick e Schulsinger, fu il *Copenhagen High-Risk Project* (Mednick, 1987).

Dal 1962 è stato seguito un campione di 207 giovani ad alto rischio di schizofrenia, le cui madri erano affette secondo i criteri diagnostici del DSM-III, e un gruppo di controllo composto da 104 soggetti.

I bambini ad alto rischio erano più reattivi nelle misurazioni di conduttanza cutanea e presentavano un comportamento maggiormente disturbante a scuola.

Nel 1967, tutti i soggetti sono stati intervistati al fine di ottenere informazioni riguardo la loro situazione medica, psicologica, sociale, familiare e educativa.

Tra gli individui ad alto rischio, 20 hanno riferito di avere sofferto di qualche forma di crollo psichiatrico, non necessariamente imputabile ad un disturbo schizofrenico (Mednick, 1987).

In un *follow-up* eseguito dopo 10 anni, il 42% dei soggetti ad alto rischio ha ricevuto una diagnosi dello spettro della schizofrenia (*Schizophrenia Spectrum Diagnosis*, SSD).

La proporzione di padri affetti da SSD, influenza di tipo genetico e ambientale, era più elevata nel campione ad alto rischio rispetto al campione di controllo sano.

Oltre alle variabili influenti sopra citate, a cui si aggiunge la separazione precoce dalle figure genitoriali con permanenza in istituti pubblici per l'assistenza all'infanzia, è emerso che gli individui ad alto rischio i quali hanno dato evidenza di disturbo psichiatrico hanno esperito danni cerebrali perinatali.

In conclusione, all'interno del *Copenhagen High-Risk Project*, coloro che hanno sviluppato schizofrenia si distinguevano dal campione totale per un forte contributo genetico, esperienze di nascita traumatiche associate a successiva atrofia cerebrale, supervisione parentale debole, e cure istituzionali pubbliche (Mednick, 1987).

A partire da questo studio pionieristico sono state intraprese diverse altre ricerche, tra cui il *New England Family Study High-Risk Design* (NEFS) di Goldstein et al. nel 2010 (Goldstein et al., 2010).

Lo studio NEFS rappresenta una delle poche coorti epidemiologicamente rappresentative studiate che ha osservato i figli dalla gravidanza materna fino all'età adulta (oltre i 40 anni di età).

In totale, hanno partecipato 203 soggetti ad alto rischio figli di 159 genitori con diagnosi di psicosi e 147 soggetti di controllo da 114 genitori di controllo.

Tra tutti gli individui facenti parte del campione parentale, definiti generazione 1, 212 sono risultati affetti da disturbi psicotici, di cui 153 madri (72.2%) e 59 padri (27.8%).

Tra i 350 individui componenti il campione generazione 2, ovvero la prole, 28 (8.0%) svilupparono psicosi in età adulta.

Avere un genitore con qualsiasi tipo di psicosi aumenta di cinque volte il rischio di psicosi nella prole rispetto ai figli di genitori di controllo sani.

Il sottotipo di psicosi nella generazione 1 corrispondeva, nella maggior parte dei casi, al tipo di psicosi osservato nel genitore affetto.

In particolare, è stata osservata una prevalenza dell'8.5% di disturbo dello spettro della schizofrenia (SPS) tra la prole di genitori affetti dallo stesso disturbo, corrispondente ad un aumento del rischio di malattia di circa sei volte (Goldstein et al., 2010).

I figli di genitori affetti da grave disturbo dell'umore o disturbo psicotico (SMI), tra cui schizofrenia, sono esposti ad un maggiore rischio di sviluppare un disturbo mentale (Rasic et al., 2014).

La maggior parte degli studi su famiglie ad alto rischio si sono concentrati principalmente sul rischio di sviluppare lo stesso disturbo diagnosticato nelle figure genitoriali.

Tuttavia, le evidenze emerse dagli studi sui registri di popolazione suggeriscono che il rischio familiare sia più vasto, portando nei figli di genitori affetti da SMI ad un aumento della possibilità di sviluppare diversi disturbi.

Questo rischio non specifico è emerso da studi sui gemelli e studi di genetica molecolare, mostrando una sovrapposizione nella predisposizione genetica verso i disturbi dell'umore e schizofrenia.

Una recente meta-analisi, comprendente 33 studi pubblicati a partire dal 2012, si è concentrata sull'analisi delle ricerche longitudinali su figli biologici di genitori con SMI.

Una meta-regressione sui dati ricavati ha evidenziato che la probabilità di SMI nella prole delle famiglie ad alto rischio dipendeva dall'età: età dei figli era significativamente associata in modo positivo al tasso di schizofrenia, ma non a quello degli altri disturbi considerati.

I risultati della meta-analisi suggeriscono una possibile trasmissione familiare eterotipica, ovvero diversa dalla diagnosi parentale.

Il rischio di sviluppare un disturbo psicotico o disturbo dell'umore rispetto ad altri disturbi presenti nei genitori è risultato 1.92 volte maggiore tra i figli di genitori con SMI.

In confronto, il rischio di comparsa dello stesso disturbo parentale nei soggetti era 3.59 volte più elevato.

La trasmissione familiare eterotipica supporta le recenti scoperte derivate dagli studi di genetica molecolare riguardo la presenza di possibili fattori genetici condivisi sottostanti la comparsa di schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore (Rasic et al., 2014).

2.1.3 Studi su gemelli

A partire dalla metà del ventesimo secolo, oltre agli studi di *clustering*, i ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione nello studio del disturbo schizofrenico tra gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ), ottenendo risultati contrastanti (Gottesman, 1966).

Al fine di verificare le evidenze, nel 1966 Gottesman e Shields effettuarono uno studio utilizzando come campione tutte le coppie di gemelli, ovvero 392 soggetti con gemelli dello stesso sesso, registrate negli ospedali di Maudsley e Bethlem a partire dal 1948.

Dei partecipanti, 47 (circa 12%) avevano ricevuto una diagnosi ospedaliera ufficiale di schizofrenia.

Un *follow-up*, eseguito tra il 1963 e il 1964 sui soggetti che avevano presentato sintomi iniziali di disturbo, portò ad una diagnosi di schizofrenia in altri 21 individui, per un totale di 68 partecipanti affetti.

Al fine di quantificare la presenza e gravità di sintomi, sono stati registrati dati inerenti alla loro storia familiare, ricoveri psichiatrici, comportamento verbale mostrato durante un'intervista semi-strutturata, e punteggi ottenuti al *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) e al *Goldstein-Scheerer Object Sorting Test*.

Il 79% dei gemelli monozigoti entrambi affetti da schizofrenia sono risultati anomali, con anomalie da ricovero psichiatrico a trattamento per stato d'ansia transitorio da parte di un medico generico.

Lo studio ha analizzato anche la relazione tra la gravità del disturbo nel soggetto affetto e il grado di concordanza per la schizofrenia tra i gemelli, utilizzando la durata del ricovero e i risultati del *follow-up* come indicatori di gravità.

Definendo condizione "severa" un ricovero superiore alle 52 settimane e condizione "leggera" un ricovero più breve, la concordanza tra gemelli MZ risultò del 67% per la schizofrenia severa e solo del 20% per quella leggera (Gottesman, 1966).

Tutti gli studi sui gemelli riguardo il disturbo schizofrenico indicano variabilità nella popolazione dovuta ad un'influenza genetica (Fisher et al., 1969).

Un'analisi a sostegno dell'interpretazione genetica degli altri tassi di concordanza rilevati in gemelli monozigoti è stata effettuata da Fisher et al. (Ann M. Kring et al., 2017), utilizzando un campione sperimentale composto da coppie di gemelli danesi dello stesso sesso nate tra il 1870 e il 1920, per un totale di 78 partecipanti con schizofrenia (Fisher et al., 1969).

Tra i gemelli di 25 coppie monozigotiche, in 9 coppie è stata rilevata la presenza di disturbo schizofrenico e altre 5 hanno mostrato tratti schizofrenici.

Il tasso di concordanza, ovvero la probabilità che il gemello di un partecipante schizofrenico fosse a sua volta affetto dal disturbo, risultò pari al 56% nei gemelli monozigoti e 26% nei gemelli dizigoti.

Se le percentuali ottenute riflettono un reale effetto genetico, data una coppia di gemelli monozigoti di cui uno solo con schizofrenia, il gemello non affetto a livello comportamentale potrebbe risultare portatore di geni di rischio per il disturbo (Ann M. Kring et al., 2017).

Nel 1998 Cannon et al. hanno stimato che in una popolazione di gemelli monozigoti e dizigoti dello stesso sesso i fattori genetici influivano sulla vulnerabilità alla schizofrenia per l'83% (Fabi et al., 2013), mentre il restante 17% era dovuto soltanto a fattori ambientali individui-specifici non condivisi (Cannon et al., 1998).

Un'ulteriore questione non risolta indagata all'interno dello studio riguardava la possibile differenza tra generi nell'influenza di fattori genetici e ambientali nella predisposizione al disturbo.

Tra i partecipanti, coppie di gemelli omozigoti (118° maschi e 1315 femmine) e dizigoti (2765 maschi e 2613 femmine) dello stesso sesso nate tra il 1940 e il 1957 in Finlandia reperite attraverso il registro della popolazione nazionale finlandese (*Finnish National Population Register*), la prevalenza del disturbo nel corso della vita è risultata maggiore negli uomini rispetto alle donne.

Sia nei maschi che nelle femmine, il modello basato sull'assenza di ereditabilità familiare nella diagnosi di schizofrenia è stato rigettato e sostituito da un modello dipendente dagli effetti genetici.

È risultato non essere presente nessun effetto genetico genere-specifico e nessuna differenza nel grado di ereditabilità dipendente dal sesso (Cannon et al., 1998).

I risultati sono stati confermati dalla recente meta-analisi di Sullivan et al. (2003), comprendente 12 pubblicazioni di ricerche su gemelli, sostenente una visione del disturbo schizofrenico come un tratto complesso risultante da un'influenza eziologica sia genetica che ambientale (Sullivan et al., 2003).

Il riassunto meta-analitico, in accordo con la letteratura esistente, stima un'elevata ereditabilità genetica nella predisposizione al disturbo, pari all'81%.

Lo studio del contributo ambientale alla predisposizione, circa l'11%, ha rilevato un piccolo ma significativo effetto dovuto all'ambiente condiviso (Sullivan et al., 2003).

Nello studio delle influenze genetiche e ambientali nel disturbo, le coppie di gemelli in cui un solo membro è affetto offrono un'opportunità unica per identificare fattori che differiscono tra soggetto affetto e sano abbinati per età, sesso e *background* genetico (Lemvigh et al., 2021).

A questo scopo, Lemvigh et al. utilizzarono un campione composto da 216 coppie di gemelli monozigoti e dizigoti per esaminare l'impatto relativo e interattivo dei diversi fattori.

Nonostante i fattori genetici, riassunti nel punteggio di rischio poligenico (*Polygenic Risk Score*, PRS) giochino un ruolo importante, essi non spiegano completamente lo sviluppo del disturbo.

I fattori di rischio ambientali influenti sono generalmente suddivisi in fattori di rischio evolutivi precoci, tra cui complicanze perinatali e fumo materno durante la gravidanza, e fattori di rischio durante lo sviluppo, tra cui traumi infantili e abuso di sostanze.

Al fine di analizzare l'effetto indipendente e di interazione di fattori di rischio ambientali multipli, nello studio sono stati presi in considerazione informazioni inerenti a PRS, traumi infantili e uso regolare di *cannabis*, ottenute attraverso interviste e questionari *self-report*.

L'esposizione a traumi precoci porta ad un aumento del rischio pari a 4.5 volte, mentre l'uso di *cannabis* incrementa la vulnerabilità individuale per disturbo schizofrenico di 8 volte.

Inoltre, coerentemente agli studi longitudinali svolti precedentemente, l'assunzione costante di *cannabis* è l'unico predittore significativo della manifestazione del disturbo.

Queste scoperte supportano una teoria multipla dell'urto (*multiple hit theory*), dove il rischio di sviluppare un disturbo dello spettro della schizofrenia coinvolge una vulnerabilità genetica combinata all'esposizione precoce ad un ambiente avversivo, portando l'individuo ad essere maggiormente suscettibile verso fattori di rischio futuri (Lemvigh et al., 2021).

2.1.4 Studi su figli adottati

Un'ulteriore serie di studi sulla schizofrenia è incentrata sulle adozioni (Fabi et al., 2013), ovvero sui figli di madri biologiche affette cresciuti sin dalla prima infanzia da genitori adottivi sani.

Così facendo, è possibile eliminare gli effetti derivanti dal crescere in un ambiente caratterizzato dalla presenza di un genitore con schizofrenia (Ann M. Kring et al., 2017).

“Il primo studio sulle adozioni è stato condotto da Heston nel 1966” (Fabi et al., 2013).

Egli, utilizzando un campione di individui separati dai loro genitori naturali composto da 47 soggetti nati da madri schizofreniche e 50 individui di controlli (Heston, 1966), stimò che i figli di madri affette adottati avevano maggior rischio di andare incontro a schizofrenia rispetto a figli adottivi di madri biologiche sane (Fabi et al., 2003).

Le informazioni necessarie, oltre a dati presenti in registri istituzionali, scolastici e ospedalieri, furono reperite attraverso interviste strutturate e somministrazione di una versione breve del MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) (Heston, 1966). Dalle analisi di follow-up effettuate, la schizofrenia fu trovata solo nella prole di madri affette.

La frequenza del disturbo nel gruppo sperimentale risultò del 10.6%, ovvero 5 individui sui 47 totali inclusi, corrispondente ad un aumento di probabilità pari a 0.5 volte (Heston, 1966). Una vasta ricerca effettuata successivamente da Tienari et al. ha fornito risultati analoghi, dimostrando come anche la presenza di una famiglia adottiva disturbata favorisca l’insorgere della schizofrenia o di disturbi dello spettro schizofrenico, rispetto ad una sana (Fabi et al., 2003).

Le informazioni inerenti al campione sperimentale, composto da 196 individui nati prima del 1968 da madri aventi diagnosi di disturbo schizofrenico dati in adozione a famiglie finlandesi non imparentate prima dei cinque anni di età, sono state reperite attraverso somministrazione di interviste, MMPI e una versione breve del WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) per verificare la presenza di possibili *deficit* intellettivi (Tienari et al., 1985).

La percentuale di disturbi di gravità superiore rispetto alle nevrosi risultò essere del 22%. Nella prole di madri biologiche schizofreniche, i figli che furono dati in adozione tra i 18 mesi e i 7 anni ottennero punteggi migliori rispetto a coloro adottati prima dei 6 mesi.

Su sette casi psicotici rilevati, di cui sei figli di madri affette e solamente uno appartenente al gruppo di controllo sano, la maggior parte erano schizofrenici o con elevate probabilità di sviluppare il disturbo.

Il materiale reperito dalle interviste è stato successivamente utilizzato per effettuare una valutazione globale del livello di sanità mentale delle famiglie adottive, portando alla suddivisione in cinque classi: sana, mediamente disturbata, nevrotica, rigido-sintonica e gravemente disturbata.

Tra le 225 famiglie adottive totali, il 41% è risultato sano e il 36% gravemente disturbato.

Tra i figli biologici di madri affette collocati in famiglie disadattive, solo l'8% è risultato sano, nel 63% sono stati identificati gravi disturbi.

Una prima interpretazione dei risultati ottenuti indica la vulnerabilità genetica ereditata come una pre-condizione del disturbo potenzialmente mutabile in diagnosi di schizofrenia, se combinata ad un ambiente di sviluppo nocivo.

I risultati hanno evidenziato come una famiglia di adozione sana possa essere un potenziale fattore protettivo.

A dimostrazione di ciò, nessuno dei 43 figli di madre schizofreniche affidati a famiglie sane ha ricevuto una diagnosi di psicosi o disturbo schizofrenico (Tienari et al., 1985).

Al fine di confermare l'effettiva presenza di predisposizione genetica alla schizofrenia, diagnosticata secondo i criteri contenuti all'interno del DSM-III-R, nella prole adottata di madri biologiche affette, Tienari et al. svolsero uno studio di *follow-up* in riferimento al *Finnish Adoptive Family Study* (Tienari et al., 2000).

Includendo tutte le donne finlandesi che, oltre ad aver dato in adozione uno o più figli, avevano avuto almeno una diagnosi ospedaliera psichiatrica per schizofrenia o psicosi paranoide, il campione finale comprendeva 203 famiglie adottive di controllo aventi in affido 203 soggetti.

Dopo un intervallo medio di circa 11 anni dalle valutazioni iniziali i 361 partecipanti, 164 sperimentali e 197 di controllo, furono ulteriormente intervistati e testati da un nuovo ricercatore psichiatrico non a conoscenza delle informazioni precedenti.

Tra le 170 madri biologiche affette, 129 (ovvero il 75.9%) ottenne una diagnosi di schizofrenia "tipica" secondo il DSM-III-R, confermando le diagnosi ospedaliere originali. Il 3.5% delle madri biologiche di controllo ottenne una diagnosi di spettro della schizofrenia, e l'1.0% di psicosi affettiva.

Il 97.2% del campione di figli adottati ottenne una diagnosi secondo il DSM-III-R.

La prevalenza di schizofrenia nel corso della vita risultò essere pari al 6.7% nel campione sperimentale, e 2.0% nel gruppo di controllo.

La presenza di psicosi schizofrenia-relate (includente schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo schizofreniforme) si rivelò essere del 7.9% nei soggetti sperimentali, e uguale al 2.0% in quelli di controllo.

Il livello di gravità del disturbo rilevato nel gruppo di madri biologiche affette è comparabile a quello presente negli studi su soggetti non adottati ad alto rischio in termini di durata, numero di ricoveri e età d'insorgenza.

Il *Finnish Adoption Study* indica che i fattori genetici giocano un ruolo significativo nella comparsa del disturbo ben oltre i confini ristretti della schizofrenia “tipica”, ma anche per tutta una serie di disturbi dello spettro schizofrenico (Tienari et al., 2000).

2.2 Genetica molecolare

La biologia molecolare, con l’obiettivo di comprendere che cosa costituisca precisamente una predisposizione genetica (Ann M. Kring et al., 2017), ha permesso di approfondire l’ipotesi genetica della schizofrenia nata dagli studi di *clustering* e dagli studi su gemelli (Fabi et al., 2003).

Le tecniche utilizzate si basano sull’analisi dei “marcatori di DNA”, ovvero polimorfismi con modello di trasmissione semplici e frequenza pari all’1% nella popolazione.

Le analisi di associazione (*linkage*) cercano di identificare la regione cromosomica contenente il gene suscettibile per la patologia analizzata rispetto ai marcatori polimorfici con localizzazione nota, verificandone la vicinanza.

Gli studi di associazione del disturbo schizofrenico si sono focalizzati su geni codificanti per proteine coinvolte nei principali sistemi di trasmissione degli impulsi nervosi, e su geni coinvolti nella plasticità sinaptica (Fabi et al., 2003).

Dalle ricerche effettuate è nata l’ipotesi multifattoriale della schizofrenia (Fabi et al., 2003), la cui predisposizione dipende dall’azione di più geni (Ann M. Kring et al., 2017).

2.2.1 Geni maggiormente associati alla schizofrenia

Tramite gli studi effettuati sono stati individuati tre geni candidati specifici: DTNBP1 (*Dystrobrevin Binding Protein 1*), collegato direttamente alla schizofrenia, e i geni COMT (Catecol-O-Metiltransferasi) e BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), associati ai *deficit* cognitivi tipici del disturbo (Ann M. Kring et al., 2017).

DTNBP1

Il gene DTNBP1 codifica una proteina, chiamata disbindina, localizzata in tutto il cervello con funzioni regolative sul sistema glutammatergico (Yang et al., 2020).

DTNBP1 è stato associato alla schizofrenia in numerosi studi, ma gli alleli e i conseguenti aplotipi variano tra i campioni per un totale di 9 polimorfismi di singolo nucleotide (SNPs) totali identificati (Riley et al., 2009).

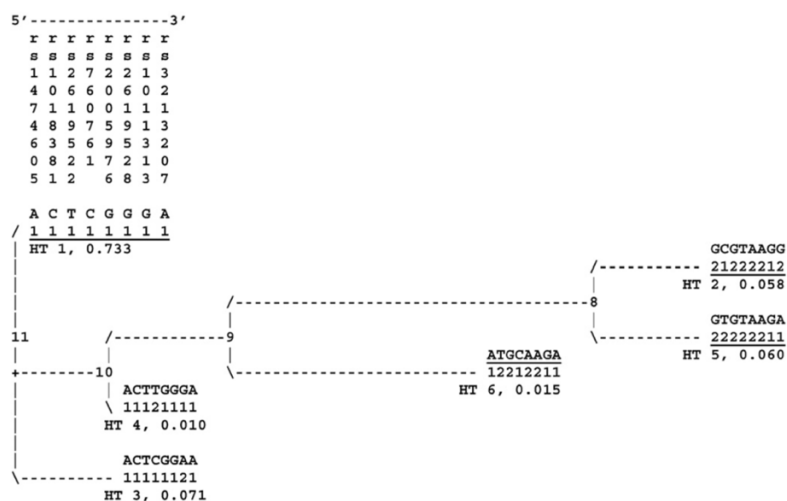


Figura 3: albero evolutivo originale generato dai dati per otto SNPs di DTNBP1 rilevati in uno studio svolto su popolazione irlandese da Van Den Oord et al. nel 2003. gli SNPs sono disposti in ordine di sequenza nel genoma e in ordine 3'-5' in DTNBP1.

Nell'immagine soprastante, contenente i principali aplotipi associati al disturbo in studi svolti nel corso degli anni in diverse aree geografiche, i quattro aplotipi sottolineati (1,2, 5 e 6) sono stati significativamente associati alla schizofrenia in campioni multipli indipendenti. Riley et al. hanno voluto indagare l'associazione tra i differenti SNP e il disturbo schizofrenico in un campione irlandese composto da 1021 soggetti sperimentali e 626 di controllo, valutando anche la possibile influenza del genere e dell'anamnesi familiare. Le famiglie aventi uno o più parenti di primo grado affetti da schizofrenia o da psicosi funzionale non specificata sono state definite positive (Positive Family History, FH+). Dall'analisi indipendente dei diversi marcatori è stata rilevata un'associazione tra la schizofrenia e quattro DTNBP1 SNPs con un livello di significatività $p < 0.05$, in particolar modo con il comune allele di rs760761/p1320 e con l'aplotipo composto dai tipici alleli di cinque marcatori (tra cui rs760761) e l'allele minore di rs2619538. Il polimorfismo più legato risultò essere rs760761, con una frequenza allelica pari a 0.809 negli individui sperimentali e 0.742 in quelli di controllo. Non è stata rilevata nessuna differenza dipendente dal sesso o dall'anamnesi familiare (Riley et al., 2009). In seguito alle evidenze emerse dagli studi di associazione su popolazione irlandese, Yang et al. attuarono una verifica a due stadi indipendenti su popolazione cinese al fine di chiarire il ruolo del gene DTNBP1 nel disturbo e le sue possibili implicazioni sulla cognizione e sulla psicopatologia (Yang et al., 2020).

Nel primo stadio, 14 SNPs sono stati genotipizzati in 528 soggetti schizofrenici e 528 di controllo; durante la seconda fase, 10 SNPs furono genotipizzati in un campione indipendente formato da 1031 partecipanti affetti e 621 individui sani di controllo.

Le analisi effettuate hanno rilevato una differenza significativa nella frequenza allelica dell'SNP rs4712253 tra i soggetti sani e quelli affetti.

I genotipi di rs1011313 sono stati associati con i sintomi cognitivi, eccitamento e ostilità tipici della sintomatologia schizofrenica.

Il legame emerso tra sette differenti SNPs (rs16876575, rs9464793, rs9358063, rs2619533, rs4715986, rs12199640, and rs2619542) in studi precedenti non è stato confermato.

Per quanto riguarda il possibile collegamento tra la sintomatologia e il gene DTNBP1, i sintomi positivi sono stati associati al genotipo di rs9464793 (Yang et al., 2020).

COMT

Il gene COMT, localizzato sulla micro-delezione del cromosoma 22 e implicato nella degradazione della dopamina, è uno dei candidati maggiormente investigati nell'insorgenza della schizofrenia (Shifman et al., 2002).

Un diverso SNP nel codone 108/158 nel gene genera una sostituzione da valina a metionina (Val/Met) in grado, apparentemente, di influenzare l'attività dell'enzima.

Shifman et al. testarono 12 SNPs e aplotipi di COMT, incluso il polimorfismo Val/Met rs165688, su un vasto campione di popolazione ebrea israeliana selezionata tramite questionari e interviste dirette basate sui criteri diagnostici del DMS-IV.

Successivamente, l'associazione tra i marcatori e il rischio di insorgenza del disturbo schizofrenico è stata valutata tramite il confronto di genotipi e frequenze alleliche tra soggetti affetti e individui di controllo.

L'analisi di sette SNPs ha confermato la presenza di un legame complesso tra il gene COMT e la schizofrenia.

I risultati suggeriscono che il singolo SNP rs165688, codificante per il polimorfismo Val/Met, ha un effetto modesto o nullo sul rischio di insorgenza.

L'effetto occasionalmente osservato dipendente dal polimorfismo Val/Met è probabilmente dovuto alla correlazione tra questo SNP e SNP rs737865, avente un effetto significativo sulla suscettibilità al disturbo.

I dati ottenuti evidenziano la possibile influenza di più polimorfismi funzionali, localizzati nel *locus* di COMT, sulla comparsa di schizofrenia.

Questo è supportato dalla scoperta che SNP rs165599 condiziona principalmente le donne, mentre rs737865 entrambi i sessi diversamente.

Le variazioni fenotipiche osservate dipendenti dal genere nei soggetti affetti da disturbo schizofrenico potrebbero riflettere una distinzione sessuale nell'eziologia del disturbo, e una possibile connessione con i livelli inferiori di attività di COMT rilevati nelle donne rispetto agli uomini (Shifman et al., 2002).

Al fine di sintetizzare e analizzare le numerose ricerche effettuate in merito alla possibile influenza del polimorfismo rs4680 Val/Met di COMT sulla schizofrenia, González-Castro et al. hanno effettuato una revisione sistematica e meta-analisi su 67 studi svolti fino al 2015 (González-Castro et al., 2016).

Il campione finale, composto da 15,565 individui affetti e 17,251 soggetti di controllo, è stato successivamente diviso in sotto-gruppi etnici caucasici e asiatici.

Entrambe le analisi sono state effettuate attraverso l'applicazione di quattro modelli differenti: allelico, additivo, dominante e recessivo.

Secondo i risultati ottenuti, il gene rs4680 COMT può influenzare la manifestazione clinica del disturbo schizofrenico, portando ad un aumento del rischio fino all'8% nella popolazione generale.

Nel campione caucasico è emersa una forte associazione statistica tra COMT e schizofrenia in tutti i modelli applicati, con un aumento del rischio di manifestare il disturbo pari al 10-23% quando il polimorfismo Val rs4680 del gene è presente (González-Castro et al., 2016).

BDNF

Il gene BDNF, localizzato al confine tra il cromosoma 11p13 e 14, è stato spesso implicato nella schizofrenia e disturbi dell'umore.

BDNF influenza l'espressione dei recettori dopaminergici ed elicitando rapidi effetti post-sinaptici sui canali ionici e sui recettori NMDA nell'ippocampo (Neves-Pereira et al., 2005).

Nei pazienti schizofrenici è stato riscontrato "un incremento del BDNF nell'ippocampo e nella corteccia cingolata anteriore, ed una diminuzione nella corteccia prefrontale".

Recentemente diversi polimorfismi di BDNF sono stati associati al disturbo schizofrenico, tra cui il polimorfismo Val66Met, associato a metilazione del DNA (Fabi et al., 2003).

Neves-Pereira et al. hanno esaminato un campione scozzese composto da 321 individui con una diagnosi primaria di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, 263 con diagnosi di disturbo bipolare e 350 soggetti di controllo (Neves-Pereira et al., 2005).

I risultati dell'SNP Val66Met evidenziano un livello significativamente ridotto di metionina, concomitante ad un eccesso di valina, nei soggetti schizofrenici.

Dal confronto delle frequenze alleliche tra soggetti sperimentali e di controllo per diversi SNPs l'aplotipo met-1 è risultato protettivo verso il disturbo.

Le differenze nel rischio di insorgenza di schizofrenia sembrano essere principalmente dovute ad una diminuzione della frequenza dell'aplotipo met-1 ed un aumento della frequenza dell'aplotipo val-1 nel gruppo schizofrenico (Neves-Pereira et al., 2005).

Pochi studi hanno esaminato la relazione tra i genotipi e aplotipi di BDNF e il disturbo schizofrenico (Zhang et al., 2016).

La ricerca svolta da Zhang et al. ha indagato la potenziale associazione tra diversi polimorfismi del gene BDNF, tra cui l'SNP Val66Met e altri tre SNPs localizzati sul gene, e la suscettibilità e gravità sintomatologica per la schizofrenia in soggetti cinesi.

Il campione finale, composto da 844 pazienti e 1043 individui di controllo, comprendeva partecipanti tra i 25 e i 75 anni appartenenti alla medesima comunità locale valutati secondo i criteri diagnostici del DSM-IV.

Dopo l'estrazione del DNA dai campione di sangue attraverso procedure *standard*, i quattro SNPs d'interesse sono stati genotipizzati tramite l'applicazione del metodo dei polimorfismi della lunghezza del frammento di restrizione (*Restriction Fragment Length Polymorphism*, RFLP), e successivamente amplificativi e digeriti con enzimi di restrizione specifici.

Dai risultati sono emerse due evidenze principali: il polimorfismo rs10835210 del gene BDNF sembra contribuire alla suscettibilità alla schizofrenia e all'insorgenza di sintomi positivi legati al disturbo nella popolazione cinese.

La frequenza dell'allele mutante A è risultata maggiore nei pazienti rispetto agli individui di controllo, testimoniando la sua possibile influenza come fattore di rischio verso il disturbo.

L'analisi quantitativa dei frammenti ha rilevato un legame tra rs10835210 e i sintomi positivi, con un aumento dei medesimi nei pazienti aventi l'allele mutante A.

Gli studiosi hanno ipotizzato che l'aumento del rilascio di dopamina (DA) conseguente ai segnali del gene BDNF possa essere il meccanismo neurobiologico alla base del legame tra rs10835210 e la sintomatologia del disturbo schizofrenico (Zhang et al., 2016).

Negli ultimi anni i ricercatori hanno indagato la possibile influenza di altri geni, e mutazioni, tra le cause di insorgenza della patologia (Kaur et al., 2019).

Kuar et al. hanno analizzato la potenziale associazione tra schizofrenia e alcuni SNPs dei geni per i recettori DRD2 e 5-HT2 A in un campione composto da 443 soggetti affetti originari dell'India settentrionale, 443 individui sani di controllo geneticamente imparentati e 150 non imparentati, di età compresa tra i 18 e i 55 anni.

Dopo l'isolamento e quantificazione del DNA prelevato, sono stati genotipizzati sette SNPs di DRD2 (rs1800497, rs1079597, rs1800498, rs1801028) e di 5-HT2 A (rs6313, rs6311, rs6305) tramite PCR e appositi enzimi di restrizione.

Nonostante non siano emerse differenze significative nella frequenza dei vari genotipi e alleli dei marcatori studiati tra i soggetti sperimentali e i rispettivi individui di controllo geneticamente relati, sono state rilevate differenze nel genotipo di rs1079597 e nella frequenza dei suoi alleli tra i partecipanti affetti e il gruppo di controllo sano non imparentato.

Dall'analisi delle frequenze degli aplotipi derivanti da tre marcatori sono emerse alcune differenze sia con i soggetti geneticamente imparentati, per quanto riguarda A2B1D2 e ACC, sia con quelli non relati, in GCC e ACC.

Secondo i risultati ottenuti, la variante allelica B2 di rs1079697 potrebbe incrementare il rischio di schizofrenia, mentre l'aplotipo A2B1D2 fungere da potenziale fattore protettivo (Kaur et al., 2019).

Numerose ricerche hanno evidenziato il possibile coinvolgimento della vasopressina o ossitocina nella formazione dei deficit cognitivi e sociale della schizofrenia (Broniarczyk-Czarniak et al., 2022).

La disregolazione di queste proteine, avendo effetti fisiologici in modelli animali e umani durante le prime fasi dello sviluppo, potrebbe causare i deficit del neuro-sviluppo predisponenti al disturbo schizofrenico.

I geni **OXT**, **OXTR**, **AVP** e **AVPR1**, codificando per le proteine sopracitate e i rispettivi recettori, potrebbero essere implicati nello sviluppo del disturbo.

Per valutare l'espressione dei geni a livello di mRNA e proteine, Broniarczyk-Czarniak et al. hanno effettuato uno studio su un campione di 106 individui tra i 18 e i 65 anni.

I 76 partecipanti affetti, valutati secondo i criteri diagnostici del DSM-5, furono suddivisi in due gruppi dipendentemente dalla durata del disturbo: G1, composto da 40 soggetti affetti per un periodo compreso tra i 10 e i 15 anni, e G2, ovvero 36 soggetti affetti da schizofrenia per meno di 2 anni.

L'analisi della concentrazione proteica totale nel plasma ha evidenziato un incremento nell'attività del sistema delle ossitocine e una diminuzione di quella della vasopressina nei soggetti affetti.

L'espressione dei geni OXT e AVPR1 è risultata significativamente inferiore nei soggetti sperimentali rispetto al gruppo di controllo, mentre è stato rilevato un incremento dei geni OXTR e AVP.

Nonostante sia emersa una differenza significativa tra i soggetti affetti per lungo e corto periodo nell'espressione dei geni OXT, OXTR e AVPR1 a livello di mRNA e proteine, non è stata registrata nessuna differenza tra i gruppi in riferimento all'espressione del gene AVP.

Questa mancanza potrebbe riflettere un coinvolgimento continuato della vasopressina nell'eziopatogenesi della schizofrenia, presente dagli esordi e per tutta la durata del disturbo. Dai dati è emersa una relazione tra l'espressione di OXT a livello di mRNA e proteine con la gravità dei sintomi depressivi del disturbo nel gruppo di soggetti affetti per un breve periodo.

Non è stata rilevata nessuna associazione tra il livello dei geni AVP e AVPR1 e la gravità della sintomatologia schizofrenica (Broniarczyk-Czarniak et al., 2022).

<u>GENE</u>	<u>PROTEINA CODIFICATA</u>	<u>FUNZIONE PROTEICA</u>	<u>SNPs</u>	<u>EVIDENZE EMERSE</u>
DTNBP1	Disbindina	Funzione regolativa del sistema glutammatergico cerebrale	rs760761 rs4712253 rs1011313 rs9464793	rs1011313 associato ai sintomi cognitivi, eccitamento e ostilità tipici del disturbo. rs9464793 associato alla sintomatologia positiva.
COMT	Enzima di degradazione	Degradazione delle catecolamine, in particolare dopamina	Val/Met rs165688 rs737865 rs165599 rs737865 Val rs4680	rs165599 condizione le donne, portando a livelli inferiori di COMT rispetto agli uomini. rs4680 influenza la manifestazione clinica portando ad un aumento del rischio di insorgenza dell'8%.
BDNF	Abrineurina o Fattore Neurotrofico Cerebrale	Influenza espressione dei recettori dopaminergici ed elicitati rapidi effetti post-sinaptici su canali ionici e recettori NMDA nell'ippocampo	Val66Met rs10835210	Val66Met causa un livello ridotto di Met-1 ed un aumento del livello di Val-1 in soggetti schizofrenici. Aplotipo Met-1 è risultato quindi protettivo verso il disturbo. rs10835210, portando ad un aumento del rilascio di dopamina, è associato all'insorgenza del disturbo e ai sintomi positivi nella popolazione cinese.

OXT, OXTR AVP, AVPR1	Ossitocina Vasopressina	Effetti fisiologici nelle prime fasi del neurosviluppo		Aumento del livello di ossitocine e diminuzione vasopressine in soggetti affetti. OXT è associato all'aumento della gravità dei sintomi depressivi in soggetti affetti per breve periodo.
---	----------------------------	--	--	---

Tabella 1: principali geni associati al disturbo schizofrenico, con relativi SNPs ed evidenze rilevate.

2.2.2 Studi Genome Wide Association (GWAS)

Il *Genoma-Wide Association Study* (GWAS) è un particolare studio di associazione che, comparando l'intero genoma di due gruppi di soggetti, permette di evidenziare la presenza di variazioni genetiche significativamente più frequenti negli individui affetti rispetto al campione di controllo sano.

“In geni in questione sono considerati “associati” alla malattia” (Fabi et al., 2003).

Alla fine del primo decennio del ventunesimo secolo, solamente sei studi GWAS inerenti al disturbo schizofrenico erano stati pubblicati, di cui tre basati su raggruppamenti di DNA e uno limitato all'analisi di SNPs non-sinonimi.

Successivamente sono stati svolti diversi studi GWAS tramite genotipizzazione di gruppi di DNA, ovvero DNA di soggetti affetti mischiato a quello di soggetti di controllo, al fine di rilevare la presenza di differenze nelle frequenze alleliche (Williams et al., 2009).

Facendo riferimento ai dati raccolti da un'analisi GWAS su un ampio campione britannico composto da 479 partecipanti e 2938 individui controllo, Ikeda et al. hanno svolto il primo studio GWAS su popolazione giapponese nel 2011 (Ikeda et al., 2011).

Oltre all'analisi del campione sperimentale composto da 1511 individui affetti e 2451 soggetti di controllo, è stato eseguito un *follow-up* sui 150 SNPs tramite confronto con i risultati emersi dallo studio britannico precedente al fine di valutare la presenza di componenti poligenetiche comuni tra popolazione giapponese e europea per la schizofrenia. I risultati ottenuti hanno evidenziato associazione tra schizofrenia e due SNPs: rs11895771 di **SULT6B1** e rs3131296 di **NOTCH4**, come confermato anche da studi successivi.

NOTCH4 era risultato legato al disturbo anche dall'analisi del campione britannico, suggerendo un possibile rischio poligenico per la schizofrenia condiviso tra i maggiori gruppi etnici (Ikeda et al., 2011).

Più di 100 loci del genoma umano contengono aplotipi di SNPs associati al rischio di schizofrenia (Sekar et al., 2016).

La relazione genetica più significativa fino ad ora rilevata è tra il disturbo schizofrenico e i marcatori genetici attraverso il locus del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), localizzato sul cromosoma 6.

Questa associazione deriva in parte da numerosi alleli strutturalmente diversi dei geni del componente 4 (C4), presenti in due isotipi diversi nell'uomo: C4A e C4B.

Sekar et al., al fine di valutare questo rapporto, hanno svolto uno studio GWAS su un campione formato da 28,799 individui con schizofrenia e 35,986 soggetti di controllo reperiti da 40 coorti in 22 paesi diversi attraverso il Consorzio di Genomica Psichiatrica (Psychiatric Genomics Consortium, PGC).

Hanno valutato l'associazione tra il disturbo schizofrenico e 7,751 SNPs del locus MHC, la struttura degli alleli di C4, e diversi livelli di espressione di C4A e C4B.

Dai risultati è emerso che l'associazione tra il disturbo e le variazioni nel locus di MHC coinvolge numerosi differenti alleli strutturali di C4 che influenzano l'espressione di C4A e C4B nel cervello; ed ogni allele è associato al rischio di schizofrenia in proporzione al suo effetto sull'espressione di C4A.

Nella regione vicino C4, più un SNP correlava con la previsione dei livelli di espressione di C4A, più risultava associato al disturbo.

La Figura 4 sottostante rappresenta l'associazione tra schizofrenia e forme strutturalmente differenti del gene C4 nel campione considerato.

Il grafico a al suo interno mostra l'associazione tra schizofrenia e gli SNPs nel locus di MHC; nel grafico b della Figura 4 è invece indicata la relazione tra il disturbo e i livelli di espressione geneticamente predettivi di C4A e C4B.

Nella Figura 5 è invece raffigurata l'associazione tra la schizofrenia e quattro forme strutturalmente differenti di C4 (AL-BL, AL-BS, AL-AL e BS) nel campione considerato. Nel grafico c è mostrato il legame tra il disturbo e 13 diverse combinazioni delle forme strutturali di C4 analizzate e aplotipi di MHC.

Nel riquadro d i livelli di espressione dell'RNA di C4 sono stati misurati direttamente in campioni *post-mortem* di 35 individui schizofrenici e 70 sani (Sekar et al., 2016).

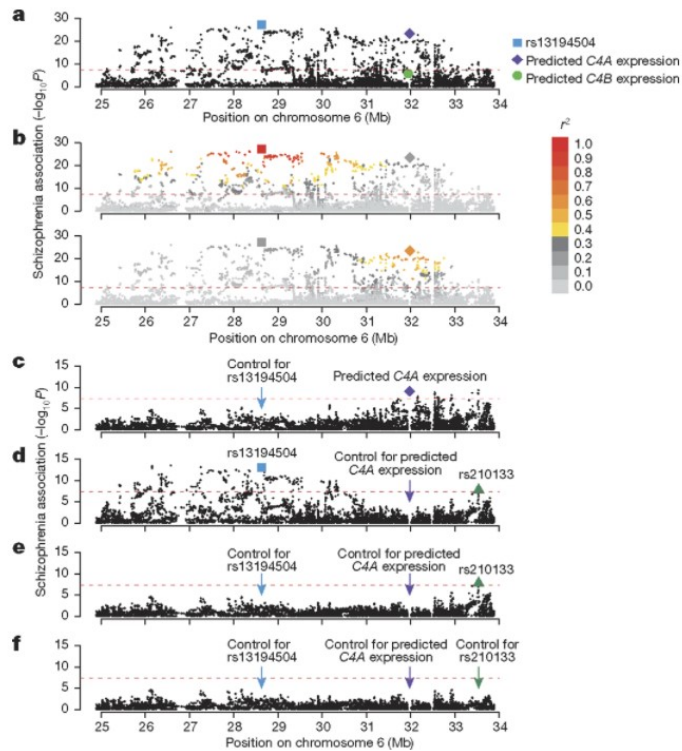


Figura 4: associazione tra schizofrenia e 7.751 SNPs intorno al locus MHC e associazione tra schizofrenia e i livelli di espressione geneticamente predetti di C4A e C4B nel cervello. L'altezza di ogni punto rappresenta la forza statistica di associazione con il disturbo. Nel grafico b le varianti genetiche sono colorate in base al loro livello di correlazione con rs13194504. La linea rossa tratteggiata indica la soglia statistica di significatività ($P = 5 \times 10^{-8}$).

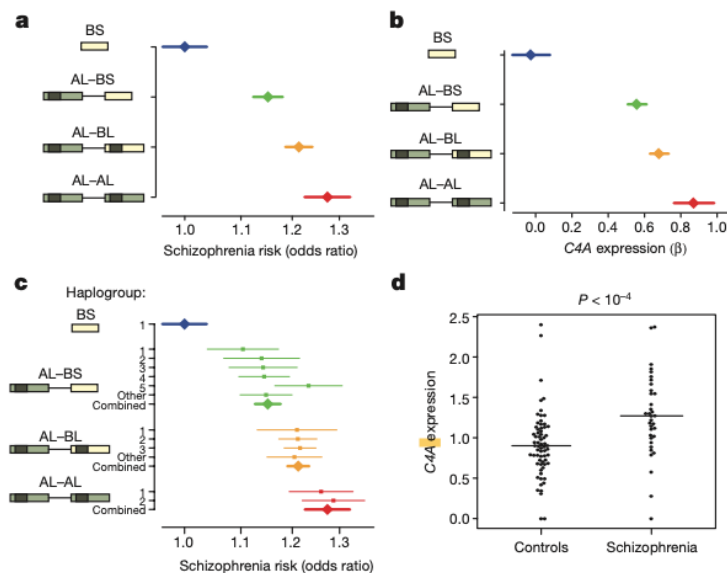


Figura 5: rischio di schizofrenia associato a quattro forme strutturali comuni di C4 nell'analisi di 28,799 soggetti affetti e 35,986 di controllo. Nel grafico d, le linee orizzontali indicano il valore mediano per ogni gruppo. Le barre di errore presenti nei grafici a-c rappresentano l'intervallo di confidenza del 95% intorno al livello di effect size stimato.

La principale evidenza patologica nei cervelli di soggetti affetti riguarda la perdita di materia grigia corticale senza morte cellulare e numero ridotto di strutture sinaptiche nei neuroni. Considerando il coinvolgimento dell'espressione di C4 nei livelli di *pruning* sinaptico, i risultati ottenuti potrebbero spiegare il ridotto numero di sinapsi in individui affetti. L'associazione della schizofrenia con un aumento dei livelli di C4, la presenza di C4 a livello sinaptico e il ridotto numero di sinapsi in pazienti schizofrenici suggerisce il coinvolgimento di C4 nella cascata di eventi che promuove il *pruning* sinaptico. Questa ipotesi, testata su modelli murini grazie alla loro condivisione di un gene C4 con proprietà simili a C4A e C4B umani, ha rilevato l'implicazione di C4 nell'eliminazione sinaptica durante il periodo di sviluppo neurale con influenza sul perfezionamento sinaptico nel cervello in via di sviluppo (Sekar et al., 2016).

Gli studi GWAS si sono dimostrati essere un valido approccio per la scoperta dei geni implicati nel disturbo schizofrenico (Dennison et al., 2020).

Nonostante le prime ricerche abbiano fallito nella ricerca di marcatori genetici significativi, negli ultimi decenni si è verificata una vasta collaborazione internazionale che ha permesso l'identificazione di locus con rilevanza genomica considerevole.

La collaborazione più conosciuta e produttiva nel campo della salute mentale è il PGC, in cui i dati sono ricavati da ricercatori da centinaia di istituti in tutto il mondo.

Oltre alle maggiori evidenze riscontrate riguardanti MHC e i marcatori TC4 e NRG1 implicati nello sviluppo cerebrale disfunzionale e nel funzionamento cognitivo, le maggiori scoperte derivano dalla seconda raccolta di dati effettuata dal PGC (PGC2).

Sono stati analizzati un totale di 34,241 individui affetti e 45,604 di controllo, insieme a 1235 coppie genitore-figli e un campione di replicazione di 1513 soggetti sperimentali e 66,236 di controllo.

Questo studio ha portato all'identificazione di 128 SNPs significativi in 108 loci indipendenti in tutto di genoma associati alla schizofrenia.

Inoltre, sono emersi numerosi nuovi geni candidati con potenziale rilevanza terapeutica, tra cui un polimorfismo del gene D2DR codificante per il recettore D2 della dopamina.

Nonostante i numerosi successi degli studi effettuati, GWAS non è ancora in grado di spiegare la maggior parte dell'ereditabilità della schizofrenia, con solo il 22.5% della varianza spiegato (Dennison et al., 2020).

2.2.3 Studi su organismi modello: i roditori

La traduzione di mutazioni genetiche umane in modelli genetici murini è una strategia importante per studiare la patogenesi della schizofrenia (Chen et al., 2006).

Nonostante le differenze strutturali e funzionali tra uomini e topi (Papaleo et al., 2012) e l'impossibilità di replicare l'intero spettro sintomatologico schizofrenico in modelli animali, i modelli genetici murini sono stati utili nello studio di diversi comportamenti simili alla schizofrenia (Chen et al., 2006), in particolar modo dei meccanismi cerebrali implicati nei processi cognitivi (Papaleo et al., 2012), e nella scoperta del ruolo di geni specifici (Chen et al., 2006).

L'iniziativa MATRICS dell'Istituto Nazionale di Salute Mentale (NIMH) ha identificato sette domini cognitivi rilevanti per la schizofrenia, e *test* su modelli murini sono stati proposti per ognuno di questi ambiti (Winship et al., 2019).

L'utilizzo di camere di condizionamento operanti tramite *touchscreen* è il metodo più comunemente utilizzato data la sua alta validità facciale, facilità di implementazione, e alto livello di automazione possibile.

Durante queste prove, ai topi è richiesto di toccare aree specifiche dello schermo in accordo alla regola ricevuta al fine di ottenere una ricompensa in cibo (Winship et al., 2019).

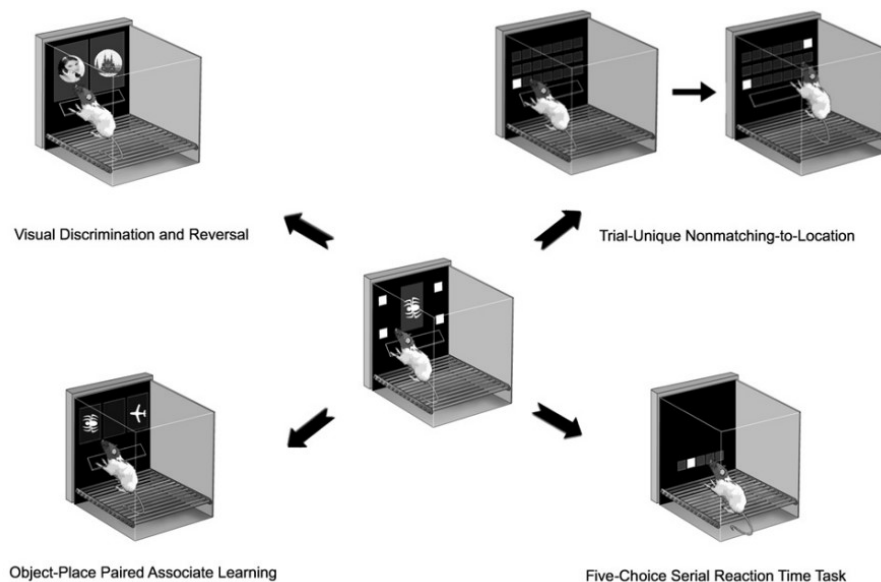


Figura 6: modello murino utilizzando touchscreen. Forme e localizzazioni (delineate da quadrati bianchi) fungono da stimoli; la punta del naso verso lo schermo serve da risposta. Nelle immagini periferiche, il metodo base viene utilizzato per creare una varietà di compiti al fine di misurare apprendimento, memoria, attenzione e altri domini cognitivi.

I miglioramenti recenti nelle tecnologie molecolari di manipolazione del genoma hanno reso il modello genetico murino il principale modello utilizzato nello studio dei disturbi umani. Nonostante i primi modelli animali fossero basati su geni candidati relati a modelli farmacologici specifici, senza l'obiettivo di indagare il loro ruolo nei meccanismi di suscettibilità genetica umani, la scoperta di geni umani associati alla vulnerabilità al disturbo schizofrenico hanno offerto l'opportunità di sviluppare nuovi modelli genetici animali (Chen et al., 2006).

Questi, al fine di riflettere l'eterogeneità dei fattori di rischio associati al disturbo, possono essere raggruppati in tre categorie: evolutivi, da induzione da farmaci e genetici.

I modelli animali evolutivi prevedono manipolazione ambientale e somministrazione di farmaci durante il periodo perinatale o post-natale, con osservazione e analisi della prole nel corso dello sviluppo (Winship et al., 2019).

I primi studi effettuati si sono concentrati sui *deficit* del neuro-sviluppo associati all'insorgenza del disturbo attraverso un modello murino di lesione ippocampale neonatale. Questo, riproducendo numerosi aspetti tipici del comportamento schizofrenico e vari cambiamenti cerebrali biochimici e molecolari simili, ha fornito supporto all'ipotesi dello sviluppo neurologico anomalo nella schizofrenia, e ha suggerito che modelli genetici animali con mutazioni di geni implicati nello sviluppo cerebrale possano fornire evidenze riguardo i meccanismi di funzionamento implicati nel disturbo.

I geni implicati nella regolazione della citoarchitettura corticale durante lo sviluppo, tra cui relina e BDNF, sono stati spesso considerati in grado di mediare il neurosviluppo anomalo schizofrenico (Chen et al., 2006).

Le varianti genetiche del gene codificante relina sono state associate sia alle caratteristiche cliniche della schizofrenia, sia ai *deficit* cognitivi.

Livelli ridotti della proteina relina e del corrispondente mRNA sono stati riportati nei cervelli di pazienti affetti (Papaleo et al., 2012).

Il topo relina, un ceppo mutante presente in natura dipendente da una rottura del gene relina, è stato utilizzato come modello genetico murino dei problemi del neurosviluppo.

Questo esemplare mostra alcuni cambiamenti patologici tipici dei pazienti schizofrenici tra cui una diminuzione di GAD67 e dell'espressione di relina, un aumento di densità di impacchettamento neuronale, e una riduzione della densità di spine dendritiche (Chen et al., 2006).

BDNF, un fattore di crescita della neurotrofina sensibile allo stress altamente concentrato nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale (PFC), è stato implicato nella schizofrenia.

È stato riportato che le avversità precoci potrebbero interagire con le variazioni genetiche di BDNF aumentando il rischio del disturbo (Papaleo et al., 2012).

Questa ipotesi è stata testata attraverso *knock-out* indotto in specifiche aree cerebrali e a determinati stadi dello sviluppo, causando iperattività e *deficit* nella memoria contesto-dipendente, con effetti più severi sulla memoria in caso di interruzione a partire dalla tarda fase embrionale rispetto ai tre mesi di vita, supportando così l'importante ruolo che BDNF gioca nel neurosviluppo precoce (Chen et al., 2006).

Un SNP umano caratterizzato dalla sostituzione di una Valina (Val) con un amminoacido metionina (Met) interrompe la secrezione neurale di BDNF attività-dipendente, ma non ha alcun effetto sul rilascio costitutivo.

Il modello murino creato, avente l'allele Met di BDNF tramite *knock-in*, ha mostrato *deficit* nella memoria contesto-dipendente rispetto al modello selvaggio, ma non *deficit* nel condizionamento alla paura dipendente da indizi.

Questi studi, riproducendo le limitazioni ippocampali umane associate alla variante allelica Met, sostengono l'importanza delle mutazioni genetiche di BDNF sul funzionamento dell'ippocampo.

La proteina disbindina-1, codificata dal gene DTNBP1 e localizzata negli spazi sinaptici cerebrali umani e murini, influenza le abilità cognitive ed è stata associata ad un aumento del rischio di schizofrenia.

Una riduzione del gene e dell'espressione della proteina è stata riportata nell'ippocampo e in PFC di pazienti schizofrenici (Papaleo et al., 2012).

Esiste in natura un topo con livelli assenti di disbindina conseguenti a delezione genetica spontanea (Papaleo et al., 2012); nonostante ciò un modello murino con *knock-out* totale di questo gene non rappresenta adeguatamente il disturbo schizofrenico (Chen et al., 2006).

Questi topi, chiamati topi "sabbiosi" (*sdy*), hanno *deficit* di interazione sociale, *deficit* di memoria di lavoro e memoria a lungo termine, scarse abilità di riconoscimento di oggetti nuovi, fenotipi comportamentali anomali, *deficit* di coordinazione ed eccessiva attività locomotoria.

Il gene della neuregolina NRG1 è fortemente supportato come uno dei principali geni candidati di suscettibilità per la schizofrenia (Papaleo et al., 2012).

Questo gene è espresso in diverse aree cerebrali, sia umane che murine, tra cui PFC, ippocampo, cervelletto e *substantia nigra* (Moran et al., 2016).

Le diverse isoforme di NRG1 differiscono per struttura e livelli di espressione nei diversi tessuti e cellule durante lo sviluppo cerebrale e, successivamente, in età adulta.

I topi con mutazione eterozigotica sono deficitari nei compiti di riconoscimento di oggetti nuovi e nei *test* di condizionamento alla paura contesto-dipendente; le prestazioni di apprendimento e memoria risultano intatte.

Un ulteriore gene candidato per la suscettibilità verso i maggiori disturbi mentali, tra cui la schizofrenia, è il gene “interrotto dalla schizofrenia” (DISC1).

L’analisi di un modello murino transgenico con espressione indotti di una variante umana di DISC1 ha rilevato alterazioni nell’interazione sociale e *deficit* spaziali, solamente nelle femmine.

I risultati degli studi suggeriscono che numerose anomalie nel gene DISC1 influenzano la cognizione, in particolar modo i processi di memoria di lavoro (Papaleo et al., 2012).

Tra tutti quelli considerati, il gene codificante la proteina COMT è l’unico avente una mutazione funzionale nella sua sequenza di codifica associata con un aumento nel rischio di schizofrenia (Chen et al., 2006).

COMT è un enzima implicato nel catabolismo delle catecolamine e, in particolar modo, nel catabolismo della dopamina nella corteccia prefrontale.

Nell’uomo, COMT ha un polimorfismo funzionale diffuso Val158Met, che influisce sull’attività enzimatica e su vari domini cognitivi; un aumento dell’attività catalitica cerebrale porta ad un aumento dell’allele COMT-Val (Chen et al., 2006).

È stato ipotizzato che ciò potesse portare ad una riduzione dei livelli di dopamina nella corteccia prefrontale, ad una ridotta capacità ed efficacia di memoria di lavoro, e ad un maggiore rischio di schizofrenia (Chen et al., 2006).

I topi con COMTMet *knock-out* (Chen et al., 2006), rappresentando una versione estrema della diminuita attività umana dell’allele Met con sovra-espressione della variante Val (Papaleo et al., 2012), non sono soggetti a danni alla locomozione ma *deficit* nella gestione dell’ansia e dei comportamenti aggressivi (Chen et al., 2006).

Tra le prestazioni deficitarie, questi topi aveva difficoltà nello spostamento dell’attenzione, nella memoria di lavoro e nel riconoscimento di oggetti.

Il modello murino derivato da *knock-out* completo di COMT, invece, mostra generalmente un miglioramento nella memoria di lavoro, dimostrato da una rapida acquisizione e da un maggior numero di risposte corrette ai compiti sottoposti.

Questi risultati evidenziano che i cambiamenti di attività di COMT nel corso della vita, sia riduzione che aumento, hanno un marcato impatto sulla cognizione (Papaleo et al., 2012).

Dal momento che una crescita nei livelli di attività di COMT è legata ad un maggiore rischio di disturbo schizofrenico, il modello murino derivante da *knock-out* di COMT potrebbe essere utilizzato come modello di trattamento del disturbo (Chen et al., 2006).

La sindrome da delezione di 22q11.2, associata al disturbo negli umani e utilizzata per generare modelli animali di essa, è una sindrome genetica derivante da una delezione sul cromosoma 22q11.2 presente approssimativamente nell'1% dei soggetti affetti.

Il modello murino replicante questa sindrome mostra, oltre ad alterazione nel volume della materia grigia corticale e subcorticale accompagnato da ampliamento dei ventricoli e riduzione della complessità dendritica, *deficit* di inibizione e di memoria spaziale (Winship et al., 2019).

Recenti riformulazioni dell'ipotesi dopaminergica della schizofrenia si soffermano sul ruolo funzionale del circuito composto dalla corteccia prefrontale e dallo striato, con modulazione bi-direzionale, nella patogenesi del disturbo e nei sintomi cognitivi e positivi (Papaleo et al., 2012).

Secondo la teoria iperdopaminergica della schizofrenia, derivante da studi farmacologici e dalla sua presenza nel corpo striato di pazienti affetti, l'antagonista D2 della dopamina può indurre psicosi.

Al fine di indagare maggiormente il ruolo del sistema di trasmissione della dopamina, i recettori dopaminergici neurali D1 e D2 sono stati spenti attraverso ricombinazione di omologhi (Chen et al., 2006).

Il modello murino con *knock-out* di D1, nonostante la presenza di *deficit* di memoria e di estinzione (Papaleo et al., 2012), non è risultato appropriato (Chen et al., 2006).

Il topo D2 ha mostrato disordini motori simili a quelli presenti nel Morbo di Parkinson, effetto collaterale tipico del trattamento antipsicotico (Chen et al., 2006), e *deficit* nell'apprendimento di compiti di memoria procedurale (Papaleo et al., 2012).

I dati rilevati sottolineano una stretta relazione funzionale tra i diversi recettori dopaminergici nel cervello.

Il trasportatore della dopamina DAT, che riporta il neurotrasmettitore rilasciato all'interno dei terminali pre-sinaptici, è il principale fattore determinante dell'intensità e durata del segnale dopaminergico (Papaleo et al., 2012).

Un topo con *knock-out* indotto di DAT mostra un'ingente riduzione nella liberazione della dopamina sinaptica striatale e riproduce alcune caratteristiche considerate tipiche dell'iperattività dopaminergica nel disturbo schizofrenico (Chen et al., 2006).

I farmaci maggiormente utilizzati nei modelli animali, oltre ai potenziatori della dopamina, sono gli antagonisti non competitivi del recettore per NMDA.

La somministrazione ripetuta e intermittente di anfetamine nei topi porta ad una sensazione persistente di iperattività esagerata in risposta ad una sfida acuta, senza indurre *deficit* di interazione sociale e con effetto solamente su abilità cognitive relate alla PFC e non all'ippocampo (Winship et al., 2019).

L'ipotesi glutammatergica della schizofrenica, postulando la presenza di uno stato ipoglutammatergico e una ridotta funzionalità dei recettori di NMDA in siti critici dei circuiti cerebrali (Papaleo et al., 2012), ha provato a spiegare le allucinazioni e disfunzioni cognitive tipiche del disturbo (Chen et al., 2006).

I recettori antagonisti non competitivi di glutammato e NMDA riproducono numerosi sintomi positivi, negativi e cognitivi della schizofrenia in soggetti sani, e aggravano i sintomi positivi e negativi in individui affetti (Papaleo et al., 2012).

Gli animali trattati con antagonisti di NMDA mostrano fenotipi simili ai sintomi positivi schizofrenici, e alcune somiglianze verso quelli negativi.

Le evidenze di interazioni dirette e indirette tra il sistema glutammatergico e dopaminergico rafforzano la possibilità che le anomalie nella neurotrasmissione del glutammato siano coinvolte nella patofisiologia della schizofrenia.

L'interruzione genetica del recettore NR1 di NMDA in regioni ippocampali di modelli murini causa alcuni tratti schizofrenici tipici tra cui iperlocomozione, stereotipizzazione, comportamento sociale anomale, disfunzione cognitiva, e sviluppo cerebrale anomale (Chen et al., 2006).

Il funzionamento di NR1 sembra essere fondamentale nel consolidamento e archiviazione della memoria remota; modificazioni genetiche di NR1 cellula-specifiche possono influenzare i processi mnemonici diversamente in base alla loro localizzazione ippocampale (Papaleo et al., 2012).

Nello studio dei geni implicati nel disturbo, i *deficit* cognitivi sono stati associati al maggior numero di geni di suscettibilità conosciuti, e quasi tutti hanno omologhi murini (Chen et al., 2006).

L'ipotesi di un coinvolgimento dell'ipofunzionalità del controllo inibitorio GABAergico nei circuiti neocorticali nella schizofrenia è emersa da numerosi studi sui tessuti *post-mortem*. Dalle analisi effettuate su modelli murini modificati, la riduzione dei recettori GABA A migliora l'apprendimento associativo ippocampo-dipendente.

La terminazione della neurotrasmissione si ottiene tramite i trasportatori GABA.

L'eccessiva espressione di GAT1 nei topi, con conseguente ridotta concentrazione di GABA nell'ippocampo, porta a difficoltà di apprendimento associativo in compiti di evitamento condizionato e diminuita memoria di riconoscimento.

Anche il modello mutante con totale assenza di GAT mostra *deficit* di apprendimento e memoria.

Le scoperte ottenute suggeriscono che i recettori GABA A e GABA B possano avere un effetto opposto sulle funzioni cognitive, e sia l'inibizione che il potenziamento di GAT sono potenzialmente svantaggiosi per la cognizione (Papaleo et al., 2012).

Al fine di valutare il coinvolgimento degli interneuroni GABAergici tramite alterazione del numero e funzioni nella corteccia prefrontale, è stata effettuata iniezione locale di farmaci in aree cerebrali specifiche per replicare una comune patofisiologia associata al disturbo.

Tse et al., a questo scopo, effettuando una micro-iniezione dell'antagonista del recettore GABA A nella corteccia prefrontale mediale, hanno registrato consistenti alterazioni nei processi attentivi, memoria di lavoro, velocità di linguaggio, flessibilità cognitiva, regolazione emotiva, e attività locomotoria riscontrabili nei fenotipi di soggetti affetti da disturbo schizofrenico (Winship et al., 2019).

L'acetilcolina gioca un ruolo fondamentale nei processi cognitivi, ed è stato indagato il suo possibile coinvolgimento nella patologia della schizofrenia.

Dagli studi di *knock-out* e *knock-in* su modelli murini, è stato evidenziato che gli agonisti del recettore nicotinico dell'acetilcolina nAChRS aumentano i sintomi schizofrenici positivi, mentre una riduzione del recettore muscarinico e dell'espressione proteica è associato al disturbo (Papaleo et al., 2012).

Sebbene il completo *knock-out* di un gene nei topi sia un approccio molto affidabile per testare o convalidare in vivo le funzioni dello stesso, è molto diverso dalle variazioni alleliche di rischio per la schizofrenia (Chen et al., 2006).

Il *knock-out* parziale di un gene, o tecniche di *knock-in* con sostituzione di un singolo SNP, rappresenterebbe meglio la variabilità nel rischio di ricorrenza di SNPs (Papaleo et al., 2012).

I modelli genetici murini con mutazione di un singolo gene non rappresentano le interazioni tra geni suscettibili; difetti multipli nei geni candidati all'interno del medesimo animale devono essere considerati al fine di studiare le interazioni genetiche (Chen et al., 2006).

Anche i fattori ambientali hanno un ruolo importante nello sviluppo di disfunzioni cognitive e schizofrenia, e sono modulati da fattori genetici (Papaleo et al., 2012).

Modelli animali preclinici validati e multifattoriali sono strumenti importanti per l'identificazione di aree critiche e per l'approfondimento dei meccanismi di convergenza dei fattori di rischio genetici e ambientali nella schizofrenia (Moran et al., 2016).

I meccanismi epigenetici, modulando le funzioni dei geni stessi (Papaleo et al., 2012), rappresentano un importante processo in base al quale gli effetti negativi dei fattori di rischio ambientali possono influire sull'espressione genetica.

La creazione di modelli mutanti di interazione G x E negli studi di schizofrenia ha generalmente implicato manipolazione ambientali in particolari periodi dello sviluppo cerebrale considerati importanti nella patogenesi del disturbo.

I fattori di rischio maggiormente associati all'insorgenza del disturbo schizofrenico, e di conseguenza indagati, sono infezioni materne durante o successive alla gravidanza, assunzione di sostanze psicoattive e *stress* sociale.

La comparsa della sintomatologia schizofrenica nella prole adulta è stata dimostrata essere dipendente dall'infezione materna in diversi momenti gestazionali durante la gravidanza.

I modelli sperimentali murini con esposizione prenatale al virus umano dell'influenza Poly I:C tramite induzione dell'attività immunitaria materna (MIA) hanno mostrato, in età adulta, fenotipi comportamentali e neurali simili a quelli schizofrenici (Moran et al., 2016).

Il tempo si è dimostrato essere una determinante significativo.

Il trattamento tramite Poly I:C durante l'inizio della gravidanza è associato ad endofenotipi relati al disturbo in figli adulti, tra cui *deficit* di inibizione degli impulsi e di inibizione latente.

Dall'osservazione del cervello di questi modelli sono stati rilevati endofenotipi cerebrali strutturali tipici del disturbo schizofrenico, tra cui allargamento ventricolare laterale e diminuzione del volume ippocampale.

L'indagine dell'associazione tra i geni NRG1 e DISC1 e l'esposizione a infezioni materne tramite meta-analisi ha dato risultati replicabili.

Analisi genetiche cliniche hanno supportato l'associazione tra le varianti di NRG1, funzioni infiammatorie, e neurogenesi del disturbo schizofrenico.

Nel 2014, O'Leary et al. hanno esaminato gli effetti unici e combinati delle sfide immunitarie prenatali e dell'affidamento incrociato post-natale, ovvero una procedura potenzialmente stressante per cui i figli sono stati separati madri biologiche e cresciuti da madri surrogate, in modelli murini con delezioni di un frammento di NRG1.

L'associazione tra l'interruzione di NRG1 e sfide immunitarie prenatali causava *deficit* nel comportamento sociale e nella memoria di lavoro spaziale; mentre la combinazione con

eventi stressanti della prima infanzia, ovvero l'affidamento, portava ad alterata cognizione sociale misurata attraverso la preferenza per la novità sociale.

L'analisi dei fenotipi mutanti di DISC1 ha ulteriormente illustrato come mutazioni differenti nello stesso gene possano portare a risultati fenotipici divergenti (Moran et al., 2016).

Gli effetti fenotipici della combinazione tra l'esposizione a infezioni materne prenatali e l'interruzione di DISC1 è stata descritta in uno studio condotto sui topi con espressione indotta di DISC1 mutante nei neuroni del prosencefalo.

Il trattamento con Poly I:C ha innalzato i livelli di ansia sia nei soggetti sperimentali che in quelli di controllo, con un aumento del volume ventricolare laterale nei casi mutanti.

I *deficit* comportamentali erano associati ad un'alterazione della neurotrasmissione serotoninergica ippocampale.

Lo studio di Ibi et al. del 2009, focalizzato sull'associazione tra la mutazione di DISC1 e il trattamento neonatale con Poly I:C, ha rilevato un pronunciato e frequente fenotipo schizofrenico nei topi transgenici rispetto ai numerosi endofenotipi cognitivi emersi.

L'esposizione a eventi stressanti psicosociali in periodi evolutivi critici occupa un ruolo importante nella comparsa di un disordine psicotico, e partecipa direttamente all'insorgenza del disturbo quando l'evento avviene temporalmente vicino all'esordio.

Gli studi su animali inerenti alla sconfitta sociale, ovvero il sentimento di sconfitta tipico della subordinazione successivo ad un incontro sociale avverso, hanno evidenziato che l'esposizione a questo fenomeno è associato a cambiamenti tra numerosi endofenotipi schizofrenici.

I topi soggetti a sconfitta sociale mostrano comportamento sociale non adeguato, e un aumento dei segnali comportamentali di ansia e depressione (Moran et al., 2016).

Gli effetti combinati di *knock-out* eterozigotico di NRG1 e stress da sconfitta sociale cronico durante l'adolescenza in modelli murini produce *deficit* nella memoria di lavoro dipendenti dal genotipo ed elevati livelli di citochina in età adulta negli esemplari mutanti.

L'analisi degli effetti fenotipici dello *stress* sociale da sconfitta in topi adulti con DISC1 L100P, ovvero una linea con maggior frequenza di fenotipi relati a disordini affettivi, ha evidenziato ridotti livelli di attività verticale durante l'esplorazione di un nuovo ambiente.

Anche lo *stress* da sconfitta sociale durante l'età adulta è stato associato ad un aumento dell'immobilità durante un *test* forzato di nuoto e ad un profilo anedonico.

Tra gli altri geni indagati, il maggiore livello endogeno della proteina DTNBP1 nel cervello murino durante la fase embrionica e i primi anni post-natali suggerisce la possibile influenza

di esperienze avverse durante lo sviluppo sull'espressione di disbindina durante fasi di sviluppo successive (Moran et al., 2016).

Ciò evidenzia come l'esperienza di fattori ambientali avversi nel periodo post-natale e nell'adolescenza possa impattare significativamente sulla traiettoria di sviluppo cerebrale e sulla suscettibilità alla schizofrenia nei soggetti con vulnerabilità genetica relata a DTNBP1. Il genotipo BDNF, studiato da Theleritis et al., è associato a traumi infantili, ma non a *deficit* cognitivi durante il primo episodio schizofrenico.

L'esposizione di topi a sollecitazione di contenimento durante la gravidanza è stata relata ad un aumento dell'espressione di BDNF nella corteccia frontale e nell'ippocampo dei figli in età adulta.

Le scoperte ottenute supportano l'ipotesi di un modello diatesi-stress "*multi-hit*", per cui la vulnerabilità alla schizofrenia implica sia il contributo indipendente che la convergenza sinergica di biologici e ambientali sensibili temporalmente durante lo sviluppo (Moran et al., 2016).

CONCLUSIONI

“Dai dati bibliografici analizzati si evince che la schizofrenia ha le caratteristiche eziopatogenetiche di una patologia multifattoriale” (Fabi et al., 2013).

Nei decenni passati la nostra comprensione dell'architettura genetica e della natura della schizofrenia si è sviluppata grazie a grandi studi genomici resi possibili dai progressi tecnologici e dalle collaborazioni interne.

Sono emerse evidenze a sostegno di un complesso disturbo poligenico, con oltre 150 loci genetici comuni associati al disturbo implicanti disfunzioni proteiche a livello sinaptico e interruzioni funzionali e del neurosviluppo (Dennison et al., 2020).

Nonostante la complessa ed eterogenea eziologia della schizofrenia, influenzata da fattori genetici e ambientali, i modelli animali hanno ampliato la nostra conoscenza inerente alle alterazioni cerebrali associate al disturbo.

Il loro utilizzo permette, inoltre, l'identificazione di possibili farmacoterapie e il miglioramento dei processi di *screening* e validazione di nuovi potenziali antipsicotici (Winship et al., 2019).

L'analisi effettuata nel seguente elaborato si è concentrata sui principali geni candidati studiati con possibile influenza sull'insorgenza del disturbo, tra cui DTNBP1 (*Dystrobrevin Binding Protein*), COMT (Catecol-O-Metiltransferasi), BDNF e relativi SNPs associati.

Oltre a questi geni, le cui ricerche hanno portato a risultati rilevanti e replicabili, gli studi GWAS recenti e l'utilizzo del modello sperimentale murino hanno fatto emergere il potenziale coinvolgimento di altre varianti geniche e circuiti neurotrasmettitoriali.

Tra i processi maggiormente indagati troviamo il circuito dopaminergico, con focalizzazione sul recettore D2 e il trasportatore DAT, il circuito glutammatergico, e relativo recettore NMDA, e il circuito GABAergico, con evidenze inerenti al recettore GABA A e al trasportatore GAT.

La regolazione epigenetica dell'espressione genica evidenzia l'importanza e l'influenza dinamica dell'ambiente che, partendo da un determinato patrimonio genetico di vulnerabilità al disturbo, porta allo sviluppo di una patologia altrettanto dinamica (Fabi et al., 2013).

Tramite gli studi effettuati su modello murino sono stati rilevati i principali fattori di rischio ambientale in interazione con la vulnerabilità genica alla schizofrenia, tra cui esposizione ad infezioni materne durante la gravidanza o nel periodo immediatamente successivo, assunzione di sostanze psicoattive ed esposizione a stress psicosociale.

Nonostante le dimensioni dei campioni utilizzati stiano aumentando, essi rimangono sostanzialmente ridotte rispetto a quelli utilizzati negli studi GWAS di patologie non psichiatriche.

Grazie ai progressi attuati dal PGC, i maggiori dati a disposizione permetteranno maggiore accuratezza nei livelli di predizione e la possibilità di rilevare possibili interazioni ambientali, relazioni fenotipiche ed effetti sullo sviluppo (Dennison et al., 2020).

BIBLIOGRAFIA

- Andreasen, N.C., Flaum, M. (1991). Schizophrenia: The characteristic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), pp. 27-49. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.27>
- Bovet, P., Parnas, J. (1993). Schizophrenic delusions: A phenomenological approach. *Schizophrenia Bulletin*, 19(3), pp. 579-597. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.3.579>
- Broniarczyk-Czarniak, M., Szemraj, J., Śmigielski, J., Gałęcki, P. (2022). The Role of OXT, OXTR, AVP, and AVPR1a Gene Expression in the Course of Schizophrenia. *Curr Issues Mol Biol.*, 44(1), pp. 336-349. doi: 10.3390/cimb44010025.
- Brugnoli, Roberto, et al. (2008). "Schizofrenia: Il problema delle dimensioni psicopatologiche." *Giornale italiano di psicopatologia*, 14(1), pp. 36–50
- Butler, R. W., Braff, D. L. (1991). Delusions: A Review and Integration. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), pp. 633-647. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.4.633>
- Calkins, M. E., Tepper, P., Gur, R. C., Ragland, J. D., Klei, L., Wiener, H. W., et al. (2010). Project among African-Americans to explore risks for schizophrenia (PAARTNERS): evidence for impairment and heritability of neurocognitive functioning in families of schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 167(4), pp. 459-472. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08091351>
- Cannon, T. D., Kaprio, J., Lönnqvist, J., Huttunen, M., Koskenvuo, M. (1998). The Genetic Epidemiology of Schizophrenia in a Finnish Twin Cohort: A Population-Based Modeling Study. *Arch Gen Psychiatry*, 55(1), pp. 67–74. doi:10.1001/archpsyc.55.1.6
- Chen, J., Lipska, B. K., Weinberger, D. R. (2006). Genetic Mouse Models of Schizophrenia: From Hypothesis-Based to Susceptibility Gene-Based Models. *Biological Psychiatry*, 59(12), pp. 1180-1188. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.024>.
- Correll, C. U., Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, pp. 519-534. DOI: [10.2147/NDT.S225643](https://doi.org/10.2147/NDT.S225643)

Dennison, C. A., Legge, S. E., Pardiñas, A. F., Walters, J. T. R. (2020). Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophrenia Research*, 217, pp. 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.048>.

Dollfus, S., Lyne, J. (2017). Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 186, pp. 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.024>

Fabi, E., Fusco, A., Valiante, M., Celli, R. (2013). Genetics and epigenetics of schizophrenia. *La Clinica Terapeutica*, 164(4), pp. 319-24. DOI: 10.7417/ct.2013.1596

Fisher, M., Harvald, B., Hauge, M. (1969). A Danish Twin Study of Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 115(526), pp. 981-990. doi:10.1192/bjp.115.526.981

Gherardelli, S., and G. Bersani. (2002). “Neurological soft signs e psicopatologia nella schizofrenia.” *Giornale italiano di psicopatologia*, 8(1), pp. 100–106

Goldstein, J. M. (1997). Sex differences in schizophrenia: Epidemiology, genetics and the brain, *International Review of Psychiatry*, 9(4), pp. 399-408. <https://doi.org/10.1080/09540269775268>

Goldstein, J. M., Buka, S. L., Seidman, L. J., Tsuang, M. T. (2010). Specificity of Familial Transmission of Schizophrenia Psychosis Spectrum and Affective Psychoses in the New England Family Study’s High-Risk Design. *Arch Gen Psychiatry*, 67(5), pp. 458–467. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.38

González-Castro, T. B., Hernández-Díaz, Y., Juárez-Rojop, I. E., et al. (2016). The Role of a Catechol-*O*-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromol Med*, (18), pp. 216–231. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8392-z>

Gottesman, I., Laursen, T. M., Bertelsen, A., Mortensen, P. B. (2010), Severe Mental Disorders in Offspring With 2 Psychiatrically Ill Parents. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), pp. 252–257. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.1

Gottesman, I., Shields, J. (1966). Schizophrenia in Twins: 16 Years’ Consecutive Admissions to a Psychiatric Clinic. *The British Journal of Psychiatry*, 112(489), pp. 809-818. doi:10.1192/bjp.112.489.809

Greenspan, R. (2001). The flexible genome. *Nat Rev Genet* 2, pp. 383–387.

<https://doi.org/10.1038/35072018>

Gubi, A. A., McDonnell, C., Bocanegra, J. O. (2014). Changes to DSM-5 Schizophrenia Diagnosis, *Communique*, 43(4), pp.1-23

Heston, L. (1966). Psychiatric Disorders in Foster Home Reared Children of Schizophrenic Mothers. *The British Journal of Psychiatry*, 112(489), pp. 819-825. doi:10.1192/bjp.112.489.819

Ikeda, M., Aleskic, B., Kinoshita, Y., Okochi, T., Kawashima, K., Kushima, I., Ito, Y., Nakamura, Y., Kishi, T., Okumura, T., Fukuo, Y., Williams, H. J., Hamshere, M. L., Ivanov, D., Inada, T., Suzuki, M., Hishimoto, R., Ujike, H., Takeda, M., Caddock, N., Kaibuchi, K., Owen, M. J., Ozaki, N., O'Donovan, M. C. Iwata, N. (2011). Genome-Wide Association Study of Schizophrenia in a Japanese Population. *Biological Psychiatry*, 69(5), pp. 472-478.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.010>.

Kaur, G., Chavan, B. S., Gupta, D., Sinhmar, V., Prasad, R., Tripathi, A., Garg, P. D., Gupta, R., Khurana, H., Gautam, S., Margoob, M. A., Aneja, J. (2019). An association study of dopaminergic (DRD2) and serotonergic (5-HT2) gene polymorphism and schizophrenia in a North Indian population. *Asian Journal of Psychiatry*, 39, pp. 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.10.022>.

Kendler, K., Karkowski-Shuman, L., Walsh, D. (1996). Age at Onset in Schizophrenia and Risk of Illness in Relatives: Results from the Roscommon Family Study. *The British Journal of Psychiatry*, 169(2), pp. 213-218. doi:10.1192/bjp.169.2.213

Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., *Concetti di genetica*, 2007, Paravia Bruno Mondadori Editori

Ann M. Kring, Sheri L. Johnson, Gerald C. Davidson, John M. Neale, *Psicologia clinica*, 2017, Zanichelli, Bologna, pp. 247-270

Lemvig, C., Brouwer, R., Hilker, R., Anhoj, S., Baandrup, L., Pantelis, C., et al. (2023). The relative and interactive impact of multiple risk factors in schizophrenia spectrum disorders: A combined register-based and clinical twin study. *Psychological Medicine*, 53(4), pp. 1266-1276. doi:10.1017/S0033291721002749

- Lim, A., Hoek, H. W., Deen, M. L., Bloom, J. D. (2016). Prevalence and classification of hallucinations in multiple sensory modalities in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 176(2/3), pp. 493-499. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.010>
- Malaspina, D., Goetz, R. R., Yale, S., Berman, A., Friedman, J. H., Tremeau, F., et al. (2000). Relation of familial schizophrenia to negative symptoms but not to the deficit syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 157(6), pp. 994-1003
- Thomas H. McGlashan, M.D., Wayne S. Fenton, M.D. (1991). Classical Subtypes for Schizophrenia: Literature Review for *DSM-IV*, *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), pp. 609–632. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.4.609>
- Mednick, S. A., Parnas, J., Schulsinger, F. (1987) The Copenhagen High-risk Project 1962-1987. *Schizophrenia Bulletin*, 13(3), pp. 485–495. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.3.485>
- Messias, E. L., Chen, C.-Y., Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: Review of findings and myths. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), pp. 323-338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Moran, P., Strokes, J., Marr, J., Bock, G., Desbonnet, L., Waddington, J., O’Tuathaigh, C. (2016). Gene x Environment Interactions in Schizophrenia: Evidence from Genetic Mouse Models. *Neural Plasticity*, 2016, pp. 23. <https://doi.org/10.1155/2016/2173748>
- Mormando, C., Francis, A. (2020) Catatonia revived: A unique syndrome update. *International Review of Psychiatry*, 32(5-6), pp. 403-411. <https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1723500>
- Neves-Pereira, M., Cheung, J., Pasdar, A., et al. (2005). BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry*, 10, pp. 208–212. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001575>
- Papaleo, F., Lipska, B. K., Weinberger, D. R. (2012). Mouse models of genetic effects on cognition: Relevance to schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), pp. 1204-1220. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.025>.
- Rajiv Tandon, Wolfgang Gaebel, Deanna M. Barch, Juan Bustillo, Raquel E. Gur, Stephan Heckers, Dolores Malaspina, Michael J. Owen, Susan Schultz, Ming Tsuang, Jim Van Os, William Carpenter

(2013). *Definition and description of schizophrenia in the DSM-5*, *Schizophrenia Research*, 150(1), pp. 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>

Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., Uher, R. (2014). Risk of Mental Illness in Offspring of Parents with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies, *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), pp. 28–38. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt114>

Riley, B., Kuo, P. H., Maher, B. S., Fanous, A. H., Sun, J., Wormley, B., O'Neill, F. A., Walsh, D., Zhao, Z., Kendler, K. S. (2009). The dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene is associated with schizophrenia in the Irish Case Control Study of Schizophrenia (ICCSS) sample, *Schizophrenia Research*, 115(2/3), pp. 245-253. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.008>.

Sekar, A., Bialas, A., de Rivera, H., et al. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530, pp. 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>

Shifman, S., Bronstein, M., Sternfeld, M., Pisanté-Shalom, A., Lev-Lehman, E., Weizman, A., Reznik, I., Spivak, B., Grisaru, N., Karp, L., Schiffer, R., Kotler, M., Strous, R. D., Swartz-Vanetik, M., Knobler, H. Y., Shinar, E., Beckmann, J. S., Yakir, B., Risch, N., Zak, N. B., Darvasi, A. (2002). A Highly Significant Association between a COMT Haplotype and Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 71(6), pp. 1296-1302. <https://doi.org/10.1086/344514>.

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), pp. 1187–1192. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187

Tienari, P., Sorri, A., Lahti, I., Naarala, M., Wahlberg, K. E., Rönkkö, T., Pohjola, J., Moring, J. (1985). The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Yale J Biol Med*, 58(3), pp. 227-237

Tienari, P., Wynne, L.C., Moring, J., Läksy, K., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, L., Wahlberg, K.-E., Naarala, M., Kurki-Suonio, K., Saarento, O., Koistinen, P., Tarvainen, T., Hakko, H. and Miettunen, J. (2000). Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, pp. 433-443. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101006433.x>

VandenBos, G. R. (Ed.). (2007). *APA Dictionary of Psychology*. American Psychological Association

Wahyuni, S. E., Nst, M. L., Daulay, W. (2021). The patient experiences hallucinations with schizophrenia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(T3), pp. 112-115.

<https://doi.org/https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6350>

Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., Hochman, K. M. (2004). SCHIZOPHRENIA: Etiology and Course. *Annual Review of Psychology*, 55(1), pp. 401-430.

<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141950>

Williams, H., Owen, M., O'Donovan, M. (2009). New findings from genetic association studies of schizophrenia. *J Hum Genet*, 54, pp. 9–14. <https://doi.org/10.1038/jhg.2008.7>

Winship, I. R., Dursun, S. M., Baker, G. B., et al. (2019). An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(1), pp. 5-17.

doi:[10.1177/0706743718773728](https://doi.org/10.1177/0706743718773728)

Yang, Y., Zhang, L., Guo, D., Zhang, L., Yu, H., Liu, Q., Su, X., Shao, M., Song, M., Zhang, Y., Ding, M., Lu, Y., Liu, B., Li, W., Yue, W., Fan, X., Yang, G., Lv, L. (2020). Association of DTNBP1 With Schizophrenia: Findings from Two Independent Samples of Han Chinese Population. *Frontiers in Psychiatry*, 11. DOI=10.3389/fpsy.2020.00446

Zhang, X. Y., Chen, D., Tan, Y., Tan, S., Luo, X., Zuo, L., Soares, J. C. (2016). BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms. *Schizophrenia Research*, 170(1), pp. 41-41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.009>.