UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
"AMEDEO AVOGADRO"

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia
Indirizzo Farmacia

TESI DI LAUREA

BIOCHIMICA DEL DISTURBO BIPOLARE

Relatore
Prof.ssa Silvia Garavaglia

Candidato
Paolo Spartà

Anno Accademico 2023/2024
Sessione straordinaria

a Cecilia

Indice

Introduzione

1. Capitolo 1: Biochimica del disturbo bipolare
1.1. Definizione e sintomatologie cliniche DB
1.2. Biochimica nel DB
2. Capitolo 2: neurotrasmettitori nel DB
2.1. Dopamina
2.2. Noradrenalina
2.3. Serotonina
2.4. Gaba & Glutammato
3. Capitolo 3: Meccanismi molecolari e secondi messaggeri
3.1. Secondi messaggeri
3.2. Calcio
3.3. Neuroplasticità
4. Capitolo 4: Fattori ormonali e metabolismo
4.1. Ormoni tiroidei
4.2. Cortisolo e stress
4.3. Comorbidità
5. Capitolo 5: Farmacoterapia ed alimentazione
5.1. Farmaci stabilizzanti tono dell'umore
5.2. Alimentazione

Conclusione

INTRODUZIONE

In questa tesi compilativa ho condotto un'analisi bibliografica approfondita di articoli scientifici recenti riguardanti il disturbo bipolare (DB), una patologia psichiatrica che, a mio avviso, vedrà un incremento esponenziale delle diagnosi cliniche nei prossimi anni. Questo aumento sarà presumibilmente dovuto a diversi fattori, tra cui un miglioramento dell'informazione medica, l'adozione di tecnologie diagnostiche più avanzate e una crescente consapevolezza sociale nei confronti della salute mentale. Di conseguenza, su scala globale, un numero sempre maggiore di persone si troverà ad affrontare questa complessa condizione.
Il disturbo bipolare è caratterizzato da marcate alterazioni del tono dell'umore, con l'alternanza di episodi maniacali e depressivi intervallati da periodi di relativa stabilità, definiti eutimia. Numerosi personaggi storici, come Winston Churchill, Kurt Cobain e Theodore Roosevelt, si ritiene abbiano convissuto con il DB, a testimonianza dell'impatto profondo e trasversale che questo disturbo può avere. I primi approcci farmacologici al trattamento del disturbo bipolare furono scoperti in modo fortuito, ma spesso associati a significativi effetti collaterali legati al meccanismo d'azione o al dosaggio. Tali effetti compromettevano la qualità della vita dei pazienti, aggravando le comorbidità e rendendo difficoltosa l'aderenza terapeutica, soprattutto in regimi di politerapia. Le terapie moderne, grazie ai progressi della biochimica e delle neuroscienze, hanno certamente migliorato la gestione del DB, sebbene non siano ancora sufficienti a garantire una piena stabilità nella vita quotidiana e lavorativa dei pazienti. Il lavoro di ricerca da svolgere è ancora considerevole. La chiave per migliorare il trattamento del DB risiede proprio nella biochimica, che può agire come un passe-partout, capace di aprire nuove strade nella comprensione e nella risoluzione dei meccanismi sottesi alla patologia. In questa tesi, particolare attenzione sarà rivolta a vari aspetti, tra cui: la componente genetica, il ruolo dei neurotrasmettitori, i secondi messaggeri intracellulari, gli ormoni e i pathway metabolici alternativi. Saranno inoltre approfonditi i potenziali biomarcatori utili per una diagnosi precoce, le applicazioni cliniche dei trattamenti farmacologici attuali e le prospettive terapeutiche future. Gli obiettivi finali di questo elaborato sono quelli di informare e contribuire alla comprensione del disturbo bipolare, con la speranza di individuare soluzioni che possano consentire ai pazienti di condurre una vita quanto più possibile normale. Parallelamente, si intende promuovere una maggiore consapevolezza sociale per contrastare lo stigma e l'ignoranza che ancora troppo spesso circondano questa patologia, favorendo così un'inclusione più equa e rispettosa delle persone che ne sono affette.

CAPITOLO I

1. BIOCHIMICA DEL DISTURBO BIPOLARE

Il disturbo bipolare (DB) è una malattia psichiatrica che colpisce l'1-3% della popolazione mondiale. È classificato tra le prime 10 cause di disabilità e mortalità in tutto il mondo, in gran parte a causa di un tasso di suicidio del 15%, oltre alle comorbidità cardiovascolari e metaboliche. DB ha una ciclicità che dura per tutta la vita caratterizzata da alternanze di mania e depressione, spesso associata a psicosi e autolesionismo. La causa sconosciuta e l'eterogeneità genetica della DB sono le principali sfide che la ricerca in questo campo deve affrontare, in particolare per produrre modelli di malattia validi per esplorare i meccanismi sottostanti e le potenziali nuove terapie. La gestione clinica è impegnativa, a causa della presentazione eterogenea dei sintomi, con somiglianza con altri disturbi quali depressione unipolare e schizofrenia. La cura è ulteriormente complicata dalla frequente comorbilità con ansia o abuso di sostanze stupefacenti, che spesso portano a diagnosi errate con conseguente trattamento errato nelle fasi iniziali. L'uso a lungo termine degli stabilizzatori dell'umore è la pietra miliare della gestione clinica, i medici spesso si affidano a una strategia di "produzione ed errore" per trovare un trattamento efficace. Possono essere necessari molti mesi o addirittura anni per raggiungere la stabilizzazione dell'umore. Nonostante un basso indice terapeutico, il litio come stabilizzatore dell'umore rimane il trattamento gold standard per la prevenzione degli episodi di malattia; riduce efficacemente anche i tassi di suicidio e mortalità complessivi nel 30% dei pazienti con DB che rispondono ad esso. Altri farmaci sono venuti dal riutilizzo di classi farmacologiche (anticonvulsivanti come valproato e lamotrigina), evidenziando la nostra scarsa comprensione della fisiopatologia della DB e la lotta per sviluppare terapie alternative attraverso intuizioni meccanicistiche[1].

1.1 Definizione e sintomatologie cliniche DB

Il disturbo bipolare (DB) è caratterizzato dall’alternanza di episodi ipomaniacali, simili a stati psicotici, e di periodi asintomatici definiti eutimia. Esistono due principali forme cliniche che richiedono trattamento farmacologico: il DB di tipo I e il DB di tipo II. Il disturbo bipolare di tipo I è definito dalla presenza di almeno un episodio maniacale, spesso con recidive, mentre il tipo II si manifesta con episodi ipomaniacali e depressivi, che possono anche alternarsi rapidamente. Secondo il DSM-V, la diagnosi di DB I richiede la documentazione di almeno un episodio maniacale, mentre per il DB II sono necessari almeno un episodio ipomaniacale e uno

depressivo. La caratteristica distintiva del tipo I è la presenza obbligatoria di un episodio maniacale, anche se possono comparire anche episodi ipomaniacali, depressivi e periodi di umore stabile. Al contrario, i pazienti con DB II spesso si rivolgono ai servizi sanitari per sintomi depressivi, e solo successivamente viene effettuata la diagnosi completa. Un aspetto peculiare dell'ipomania è che i pazienti possono percepirla come parte della loro personalità (egosintonia), il che può rendere difficile riconoscere il cambiamento rispetto al comportamento abituale. È quindi fondamentale ottenere un'anamnesi accurata, anche raccogliendo informazioni da familiari e amici che vivono a stretto contatto con il paziente. Inoltre, se un episodio ipomaniacale si verifica durante una terapia antidepressiva e soddisfa i criteri diagnostici, si può formulare una diagnosi di DB II, con la dovuta cautela. Oltre ai due principali sottotipi, esiste anche il disturbo ciclotimico, diagnosticabile in soggetti che presentano per almeno due anni sintomi ipomaniacali e depressivi che però non soddisfano completamente i criteri per DB I o DB II. Questa forma viene spesso considerata meno grave e può essere trattata, in alcuni casi, anche solo con la psicoterapia. Una caratteristica distintiva del disturbo bipolare è la tempistica degli episodi: la durata varia da settimane a mesi per la mania, mentre gli episodi depressivi tendono a persistere più a lungo. La frequenza degli episodi varia notevolmente da persona a persona: alcuni pazienti presentano quattro o più episodi all'anno (DB a cicli rapidi), mentre altri alternano periodi stabili anche per anni. Non è dunque possibile definire una periodicità standard. Queste oscillazioni dell'umore influiscono significativamente sulla qualità della vita, sia sul piano lavorativo che relazionale. Nella fase depressiva, il rischio suicidario è molto elevato, mentre nella fase maniacale i comportamenti impulsivi possono causare danni rilevanti sia nel presente che nel futuro. Comprendere i meccanismi biochimici alla base di queste disregolazioni è fondamentale per sensibilizzare l'opinione pubblica e fornire al personale sanitario strumenti utili per una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato del disturbo bipolare.

1.2 Biochimica DB

Comprendere le vie biochimiche alla base della produzione dei neurotrasmettitori può contribuire a chiarire la patogenesi del disturbo bipolare (BD), sebbene la sua origine derivi da molteplici fattori. La figura 1 illustra le vie metaboliche alterate nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD), Disturbo Bipolare (BD) e Schizofrenia (SCZ). Queste vie portano alla sintesi dei neurotrasmettitori e possono essere raggruppate in cinque principali categorie metaboliche:

• Metabolismo degli amminoacidi: glutammato, arginina, prolina, leucina, aspartato, lisina, cisteina, metionina, fenilalanina, tirosina e triptofano;

• Metabolismo lipidico: acidi grassi saturi e insaturi, acidi biliari, ormoni steroidei, fosfogliceridi;

• Metabolismo dei carboidrati;

• Metabolismo dei nucleotidi;

• Metabolismo di cofattori e vitamine: nicotinato e nicotinammide.

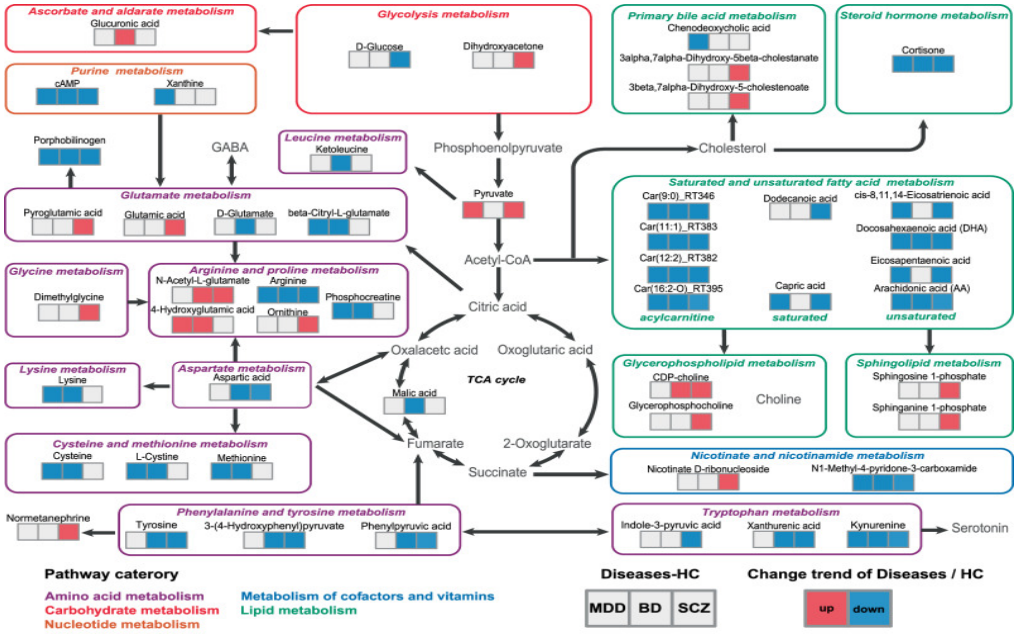


Figura 1. 5 Vie metaboliche alterate nel plasma dei pazienti con MDD, BD e SCZ.

Il metabolismo lipidico, in particolare le vie che coinvolgono acilcarnitine rappresentative e il cortisone, è risultato alterato nel disturbo depressivo maggiore (MDD), nel disturbo bipolare (BD) e nella schizofrenia (SCZ). Lo stesso vale per le vie metaboliche che coinvolgono glutammato, triptofano, arginina e prolina. Inoltre, sono state identificate alterazioni nel metabolismo della lisina, cisteina e metionina nei confronti tra MDD e controlli sani (HC), e tra BD e HC, mentre l'aspartato, la fenilalanina e la tirosina sono risultati alterati nei confronti tra BD-HC e SCZ-HC. Metaboliti appartenenti alle vie delle purine e della nicotinammide sono stati identificati in tutti e tre i gruppi (MDD, BD e SCZ) rispetto ai controlli sani (HC). Come mostrato nella Figura 1, le differenze metaboliche tra pazienti con BD e soggetti sani erano simili a quelle osservate nel MDD e nella SCZ, con un profilo metabolico del BD più simile a quello del MDD che a quello della SCZ. Studi precedenti sul metabolismo plasmatico hanno riportato concentrazioni plasmatiche ridotte di acidi grassi insaturi nei pazienti con MDD, BD

e SCZ. Inoltre, è stato dimostrato che l'integrazione alimentare con acidi grassi insaturi migliora i sintomi psichiatrici. Un altro ormone chiave nel metabolismo lipidico, il cortisone, è ampiamente noto come ormone correlato allo stress. Sia alti che bassi livelli di cortisone sono stati associati a MDD e BD, mentre livelli bassi sono stati osservati nella SCZ. In effetti, i livelli di cortisone sono risultati significativamente ridotti in tutti e tre i disturbi. Le alterazioni del metabolismo degli amminoacidi nei disturbi psichiatrici sono state riportate in numerosi studi di metabolomica focalizzati su SCZ, MDD e BD. I risultati hanno mostrato differenze significative nel metabolismo di glutammato, triptofano, arginina e prolina in tutte e tre le condizioni. Questi amminoacidi sono coinvolti nella sintesi e nella regolazione dei neurotrasmettitori e dei loro recettori. Il metabolismo di glutammato, arginina e prolina influenza la sintesi e la regolazione del glutammato, un neurotrasmettitore eccitatorio, e dei suoi recettori NMDA, coinvolti nei disturbi psichiatrici. Inoltre, il glutammato può essere convertito nel neurotrasmettitore inibitorio GABA (acido gamma-amminobutirrico), che contrasta gli effetti eccitatori del glutammato. Il metabolismo del triptofano contribuisce alla produzione del neurotrasmettitore 5-HT (serotonina) e dei suoi metaboliti a valle, che includono sia composti neuroprotettivi (es. acido chinurenico) che neurotossici (es. acido chinolinico). Il cAMP (adenosina monofosfato ciclico), un metabolita derivato dalle purine, è risultato ridotto in tutti e tre i disturbi psichiatrici. In quanto secondo messaggero chiave, il cAMP regola la conduzione dell'impulso nervoso e l'espressione genica attraverso le vie di segnalazione cAMP-PKA (proteina chinasi A) e calcio, le quali risultano alterate nei disturbi psichiatrici. Il metabolismo degli amminoacidi aromatici fenilalanina e tirosina è risultato significativamente alterato in SCZ e BD. La fenilalanina può essere convertita in tirosina, che a sua volta viene utilizzata per produrre neurotrasmettitori catecolaminici fondamentali, come adrenalina, noradrenalina (NA) e dopamina (DA). La downregulation (regolazione negativa) del metabolismo di fenilalanina e tirosina è stata osservata solo in BD e SCZ, suggerendo che i sintomi positivi possano essere associati a un maggiore consumo di questi amminoacidi per la sintesi delle catecolamine. Il metabolismo della lisina, della cisteina e della metionina è risultato significativamente alterato in MDD e BD. La cisteina e la metionina sono coinvolte nella via cisteina-cistationina-liasi-H_2S, che produce solfuro di idrogeno (H_2S), una molecola con effetti antiossidanti e neuroprotettivi. La lisina è coinvolta nella regolazione dell'espressione genica tramite acetilazione o metilazione, processi già collegati ai disturbi psichiatrici. Lo stress ossidativo e le modifiche epigenetiche rappresentano risposte dell'organismo agli stress ambientali, suggerendo che i fattori ambientali possano giocare un ruolo significativo nell'innesco degli episodi di MDD e BD[5].

CAPITOLO II

2. NEUROTRASMETTITORI NEL DISTURBO BIPOLARE

L'alterazione della regolazione dei pathway coinvolti nella sintesi dei neurotrasmettitori rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici del disturbo bipolare (DB). I neurotrasmettitori svolgono un ruolo essenziale nella modulazione del tono dell'umore, del comportamento e delle funzioni cognitive, contribuendo al mantenimento di un equilibrio che nel DB risulta compromesso. Le disfunzioni nei sistemi che regolano questi mediatori chimici sono in grado di spiegare le fluttuazioni cliniche tipiche della patologia, tra fasi maniacali e depressive. I disturbi dell'umore, infatti, sono condizioni complesse influenzate da numerosi fattori, tra cui spiccano i diversi sistemi di neurotrasmettitori implicati nella loro patogenesi. Tra questi, i principali coinvolti sono la noradrenalina (NA), la serotonina (5-HT), la dopamina (DA), l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e il glutammato. Comprendere le funzioni e i meccanismi d'azione di questi neurotrasmettitori è fondamentale per chiarire le basi biologiche del disturbo bipolare e per lo sviluppo di approcci terapeutici sempre più efficaci.[3]

2.1 Dopamina

La dopamina (DA) è un neurotrasmettitore catecolaminergico, appartenente allo stesso gruppo della noradrenalina (NA), e svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'umore, della motivazione, dell'elaborazione della ricompensa e del controllo motorio. Nel disturbo bipolare (DB), una disregolazione del sistema dopaminergico può indurre anomalie dell'umore, come impulsività, sbalzi affettivi e sintomi psicotici. Bassi livelli di DA sono correlati a sintomi depressivi quali anedonia, scarsa motivazione e affaticamento. Al contrario, durante gli episodi maniacali, un aumento della DA può indurre euforia, iperattività, impulsività e riduzione del bisogno di sonno. I farmaci che modulano la DA vengono comunemente utilizzati per gestire i sintomi maniacali del DB, agendo attraverso il blocco dei recettori dopaminergici. Durante la fase maniacale, si osservano livelli elevati di DA, che favoriscono la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e chinoni, capaci di ossidare le proteine. Uno squilibrio tra i processi antiossidanti e ossidativi genera stress ossidativo (OS), con produzione di ROS e radicali liberi che danneggiano strutture cellulari, causando mutazioni del DNA mitocondriale, danni alla catena di trasporto degli elettroni, alterazioni della permeabilità di membrana, disfunzioni mitocondriali e squilibri del calcio intracellulare. Il sistema nervoso centrale è particolarmente vulnerabile allo stress ossidativo, poiché il cervello consuma elevate quantità

di ossigeno, aumentando la produzione di radicali liberi. I ROS si formano come sottoprodotti del trasporto elettronico e derivano dal rilascio prematuro di elettroni, portando alla formazione di anioni superossido (O2–). L'enzima superossido dismutasi (SOD) converte il superossido in perossido di idrogeno (H2O2), che viene ulteriormente metabolizzato in acqua e ossigeno dalla catalasi (CAT) e dalla glutatione perossidasi (GPX). In condizioni fisiologiche, solo l'1–5% dell'ossigeno consumato viene convertito in ROS; tuttavia, in presenza di danni mitocondriali, tossine o sovraccarico di calcio, la produzione aumenta. Se non adeguatamente eliminati, i ROS causano danni ossidativi a lipidi, DNA e proteine, inclusi recettori ed enzimi. I complessi ferro-zolfo dei complessi I e III della catena di trasporto elettronico risultano particolarmente vulnerabili. La DA può contribuire alla formazione di ROS attraverso processi di auto-ossidazione o mediante enzimi, formando chinoni e H2O2. Quest'ultimo, reagendo con metalli di transizione, genera radicali idrossilici altamente tossici. I chinoni derivati dall'auto-ossidazione possono inoltre interagire con i gruppi tiolici delle proteine, danneggiando ulteriormente le cellule. Tra gli effetti, si osserva anche l'inibizione di proteine ricche in cisteina, come il trasportatore dopaminergico (DAT). Numerosi marcatori di OS sono stati studiati nei pazienti con DB, inclusi TBARS (sostanze reattive dell'acido tiobarbiturico), malondialdeide (MDA), nitriti, acido urico e proteine carboniliche, così come i livelli di antiossidanti quali glutatione, zinco, SOD, GPX e glutatione S-transferasi. Diversi studi hanno mostrato una diminuzione dei livelli antiossidanti e un aumento dei marker ossidativi nei pazienti con BD rispetto ai controlli, sebbene i risultati siano talvolta discordanti. Alcuni lavori evidenziano un aumento dei TBARS e dell'attività di SOD durante mania, depressione e anche durante l'eutimia, suggerendo una presenza stabile di OS lungo tutto il decorso della malattia. È stata anche osservata una correlazione tra livelli elevati di TBARS e maggiore gravità del disturbo, incluso il rischio suicidario. I livelli elevati di DA possono generare una tossicità mitocondriale significativa, promuovendo la morte neuronale dopaminergica, e spiegando così anche il passaggio alla fase depressiva. La DA, infatti, può ridurre la ricaptazione tramite modifiche ossidative post-traduzionali del DAT, contribuendo ulteriormente alla disregolazione dopaminergica. Pazienti con DB, spesso carenti di enzimi antiossidanti, risultano particolarmente vulnerabili all'ossidazione del DAT. Terapie come l'associazione tra N-acetilcisteina e litio si sono dimostrate promettenti nella protezione da OS e tossicità dopaminergica. Una comprensione più profonda della disregolazione dopaminergica nella BD può facilitare lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. Sostanze che agiscono sul DAT, come cocaina e anfetamine, possono indurre sintomi simil-maniacali, suggerendo ulteriormente un ruolo del DAT nella BD. È stato osservato, ad esempio, che la concentrazione di acido

valproico (VPA) correla negativamente con i livelli totali di DAT nello striato nei pazienti con BD, e che il VPA ne aumenta l'espressione attraverso meccanismi epigenetici, migliorando il legame del promotore Nurr1 via acetilazione istonica. Studi clinici hanno evidenziato che pazienti maniacali trattati con VPA mostrano una diminuzione della funzione dopaminergica presinaptica.

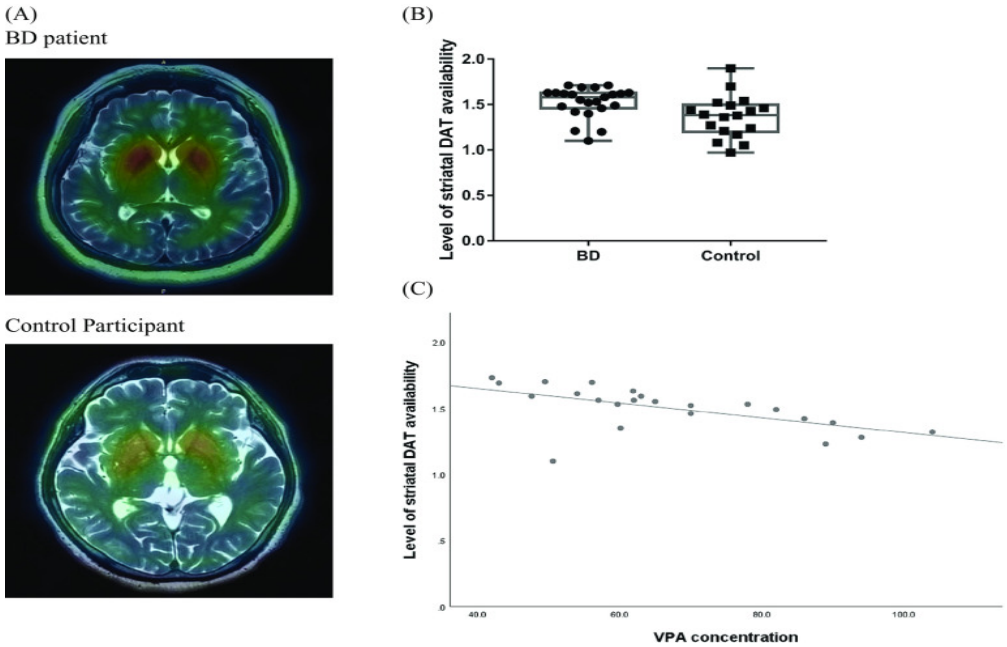


Figura 2. [7] La correlazione della concentrazione di VPA e il livello di disponibilità striato DAT nei pazienti con DB.

I topi sottoposti a sconfitta sociale (SD) presentavano un aumento dell'espressione del trasportatore della dopamina (DAT) nello striato. Tuttavia, nei topi SD trattati con acido valproico (VPA), l'espressione del DAT risultava significativamente ridotta, tornando a livelli basali simili a quelli osservati nei topi di controllo trattati con soluzione salina. Questi risultati suggeriscono che la disponibilità del DAT gioca un ruolo rilevante nella fisiopatologia del disturbo bipolare (DB), e che il ripristino dell'omeostasi del DAT potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica per i pazienti affetti da DB. La disregolazione dell'omeostasi dopaminergica, in risposta all'eccesso di dopamina durante la fase maniacale, può determinare una riduzione eccessiva della funzione dopaminergica, conducendo così a uno stato ipodopaminergico associato alla fase depressiva — e viceversa. Studi su modelli animali hanno dimostrato che l'inibizione del DAT, tramite knockout genico o l'utilizzo di inibitori specifici, induce comportamenti simil-maniacali, come iperattività locomotoria e aumento dell'esplorazione. Inoltre, l'uso di agonisti dopaminergici, come la quinpirole, ha prodotto effetti comportamentali simili alla mania. Al contrario, lesioni nelle aree cerebrali

dopaminergiche inducono comportamenti depressivi nei roditori, fornendo ulteriori evidenze del ruolo cruciale della dopamina nell'equilibrio affettivo.[7]

2.2 Noradrenalina

La dopamina (DA), appartenente al gruppo dei catecolaminergici, condivide con la noradrenalina (NA) il precursore tirosina (TYR), fondamentale nella regolazione dello stress e del tono dell'umore. La tirosina viene convertita in L-DOPA tramite l'enzima tirosina idrossilasi, che rappresenta il passaggio limitante nella sintesi sia della dopamina che della noradrenalina. Questi neurotrasmettitori svolgono un ruolo cruciale nelle funzioni cognitive e affettive e sono implicati nella patogenesi di numerosi disturbi psichiatrici, tra cui psicosi, disturbi dell'umore e dipendenze da sostanze. La noradrenalina è coinvolta nella regolazione dell'umore, nella risposta allo stress, nella funzione cognitiva e nel controllo del sonno. Agisce in stretta interazione con i sistemi serotoninergico (5-HT) e dopaminergico (DA), modulandone il rilascio e la ricaptazione. Una disregolazione della risposta allo stress può alterare i livelli di DA e 5-HT, contribuendo ulteriormente all'insorgenza di disturbi dell'umore. Il ruolo centrale della NA è supportato anche dall'efficacia terapeutica di farmaci come gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NRI) e quelli della noradrenalina-dopamina (NDRI), che incrementano i livelli sinaptici di NA, alleviando i sintomi dei disturbi affettivi. L'esaurimento acuto della tirosina riduce la sintesi di DA e compromette le funzioni cognitive, mentre la sua supplementazione ha dimostrato di migliorare il controllo cognitivo in condizioni di stress. La disponibilità di tirosina, infatti, influisce sulla trasmissione catecolaminergica e sulla sintomatologia del disturbo bipolare (DB). Studi sui fibroblasti hanno evidenziato una ridotta velocità massima di trasporto (Vmax) della tirosina nei pazienti con DB rispetto ai controlli sani. LAT1 è il principale trasportatore della tirosina sia nei fibroblasti che nel tessuto neuronale, e si stima che il 90% del trasporto di tirosina nei fibroblasti umani avvenga tramite questo canale. LAT1 e LAT2, espressi anche nella barriera ematoencefalica, regolano il passaggio della tirosina al sistema nervoso centrale. Cellule di fibroblasti isolate da pazienti con DB e da soggetti sani sono state utilizzate come modello per studiare il trasporto della tirosina nel SNC. È stato dimostrato che la supplementazione di tirosina migliora la cognizione sotto stress, quando i neuroni dopaminergici rilasciano attivamente il neurotrasmettitore. Esiste una correlazione tra capacità cognitiva e sintesi dopaminergica, legata alla disponibilità di tirosina. In soggetti ad alto rischio di psicosi, una maggiore capacità di sintesi della dopamina (e quindi maggiore disponibilità di tirosina) è stata associata al passaggio verso lo stato psicotico. Uno studio sui fibroblasti ha analizzato l'assorbimento della tirosina tra controlli sani

(HC) e pazienti bipolari (BP), incubando le cellule per 5 minuti o 6 ore con clozapina, litio o una combinazione dei due. La tirosina, marcata radioattivamente, ha permesso di quantificare il trasporto di membrana. I pazienti BP mostravano un assorbimento significativamente ridotto della tirosina rispetto ai controlli sani, eccetto quando trattati con clozapina. Le differenze erano evidenti sia al tempo di incubazione breve (5 minuti) che prolungato (6 ore), con un deficit crescente nel tempo. La clozapina ha aumentato selettivamente l'assorbimento di tirosina nei BP, effetto non osservato con litio o la combinazione dei due. Questi risultati suggeriscono che la clozapina non modifica il trasporto della tirosina in condizioni fisiologiche, ma può correggere un deficit di trasporto in condizioni patologiche, come nel disturbo bipolare.

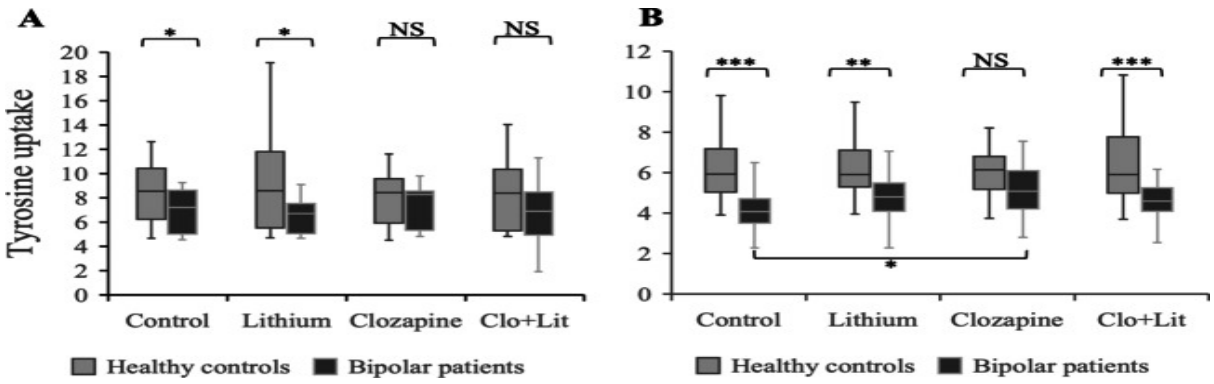


Figura 3. [8] Variazioni di uptake di TYR da 5 minuti a 6 ore

SLITRK1 è un gene associato allo spettro del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), che codifica per una proteina transmembrana neuronale. SLITRK1 sopprime le proiezioni noradrenergiche nella corteccia prefrontale neonatale e le sue funzioni risultano compromesse da mutazioni riscontrate in pazienti con schizofrenia (S330A) e disturbo bipolare (A444S). I topi knockout (KO) per Slitrk1 mostrano vocalizzazioni anomale, un'eccessiva presenza di neuriti noradrenergici nella corteccia prefrontale e una ridotta espressione di Semaphorin3A, una proteina che in vitro sopprime la crescita delle neuriti noradrenergiche. Slitrk1 può legarsi alle proteine della famiglia Dynamin1 e della famiglia L1 (Neurofascina e L1CAM), e sopprimere l'endocitosi indotta da Semaphorin3A. La cinetica di legame con Neurofascina risulta alterata nelle mutazioni S330A e A444S. Coerentemente con l'aumento della prevalenza del DOC nei maschi durante l'infanzia, la corteccia prefrontale dei topi maschi Slitrk1-KO presenta livelli aumentati di noradrenalina (NA) e un aumento della dimensione delle varicosità

serotoninergiche. La perdita di SLITRK1 provoca alterazioni comportamentali e un aumento delle proiezioni noradrenergiche nei circuiti neurali associati al DOC. Le alterazioni della segnalazione noradrenergica possono contribuire a numerosi disturbi dello sviluppo neurologico, tra cui DOC, schizofrenia e disturbo bipolare. SLITRK1 è una proteina transmembrana a singolo passaggio, espressa prevalentemente nel cervello dei mammiferi. Fa parte della famiglia SLITRK, composta da sei membri (SLITRK1-6). Gli studi hanno dimostrato che SLITRK1 è coinvolta nello sviluppo dei neuriti e nella sinaptogenesi: il legame della proteina adattatrice 14-3-3 (YWHAB) al dominio citoplasmatico C-terminale promuove la crescita dei neuriti, mentre le interazioni trans tra proteine di tipo recettoriale e il dominio distale LRR1 mediano l'attività sinaptogenica. I topi adulti Slitrk1-KO mostrano comportamenti ansiosi e simili alla depressione, nonché un aumento dei livelli di NA nella corteccia prefrontale. Questi dati suggeriscono un ruolo di SLITRK1 nella patogenesi di altri disturbi neuropsichiatrici che coinvolgono depressione e ansia. Come mostrato nella Figura 4, sono stati confrontati gruppi di topi wild-type (WT) e KO nell'arco di tempo compreso tra 7 giorni (P7) e 6 mesi (6M), analizzando la distribuzione dei marcatori delle proiezioni monoaminergiche nella corteccia prefrontale (PFC) e nel nucleus accumbens (NAC), utilizzando anticorpi contro i trasportatori della noradrenalina (NET), serotonina (SERT) e dopamina (DAT). Le fibre colinergiche sono state colorate con un anticorpo anti-colina acetiltransferasi (ChAT).

Valori assoluti nei topi WT:

- SERT (PFC): P7, 0.79; 6M, 0.60
- SERT (NAC): 0.70
- DAT: 0.48
- ChAT: 0.60

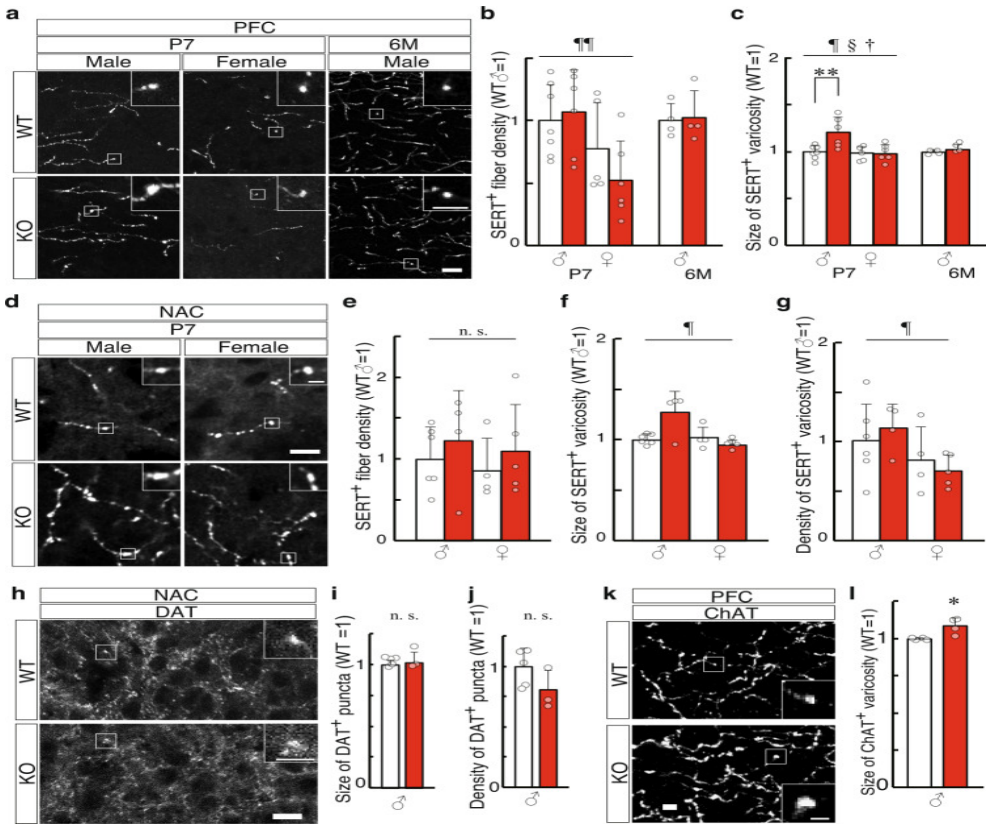


Figura 4. Fenotipi di fibre serotoninergiche, dopaminergiche e colinergiche nello sviluppo di topi Slitrk1-KO.

Data la specificità sessuale dei fenotipi osservati e il dimorfismo sessuale nel metabolismo delle monoamine, come illustrato in Figura 5, si ipotizza che aumenti specifici e indipendenti dal sesso delle fibre noradrenergiche possano aver contribuito allo sviluppo di altri fenotipi. L'analisi del contenuto di monoamine nei topi WT e KO a P7 ha preso come riferimento il valore medio dei topi WT maschi per i seguenti neurotrasmettitori e metaboliti: serotonina (5-HT), dopamina (DA), acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC), acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), acido 3-metossi-4-idrossifenilacetico (HVA), 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG) e noradrenalina (NA). I risultati suggeriscono che la crescita eccessiva delle fibre noradrenergiche possa aver parzialmente contribuito alla comparsa di altri fenotipi dipendenti dal sesso.

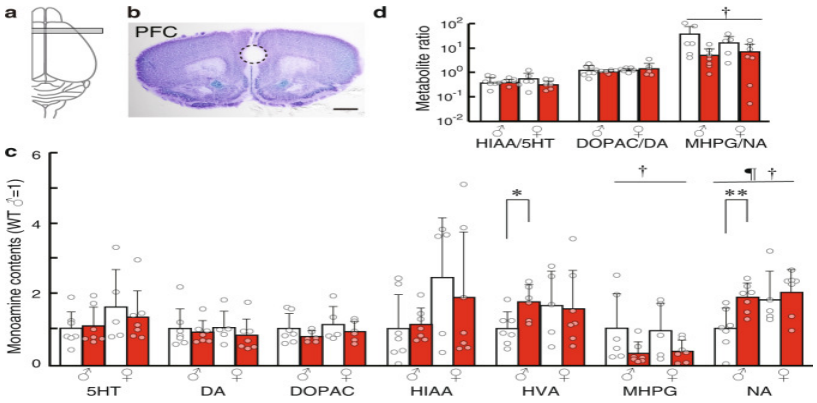


Figura 5. Livelli di monoammina misurati attraverso la cromatografia liquida ad alte prestazioni.

Lo stesso test ha rivelato che la proteina ECD di SLITRK1 esercita una notevole attività soppressiva sulla crescita dei neuriti, come mostrato in Figura 6. I livelli di espressione sono stati normalizzati utilizzando i valori medi dei topi WT per ciascun sesso (n = 8 topi per gruppo maschile, n = 5 topi per gruppo femminile). Questi risultati suggeriscono che sia Sema3A-Fc che il dominio extracellulare (ECD) di SLITRK1 possono sopprimere lo sviluppo dei neuriti noradrenergici. Inoltre, i dati indicano che SLITRK1 esercita funzioni sia cellulari-autonome che non-autonome nel controllo dello sviluppo dei neuriti noradrenergici, e che l'espressione di SLITRK1 nel locus coeruleus (LC) è necessaria per una risposta corretta agli stimoli indotti da Sema3A o dal dominio extracellulare di SLITRK1.

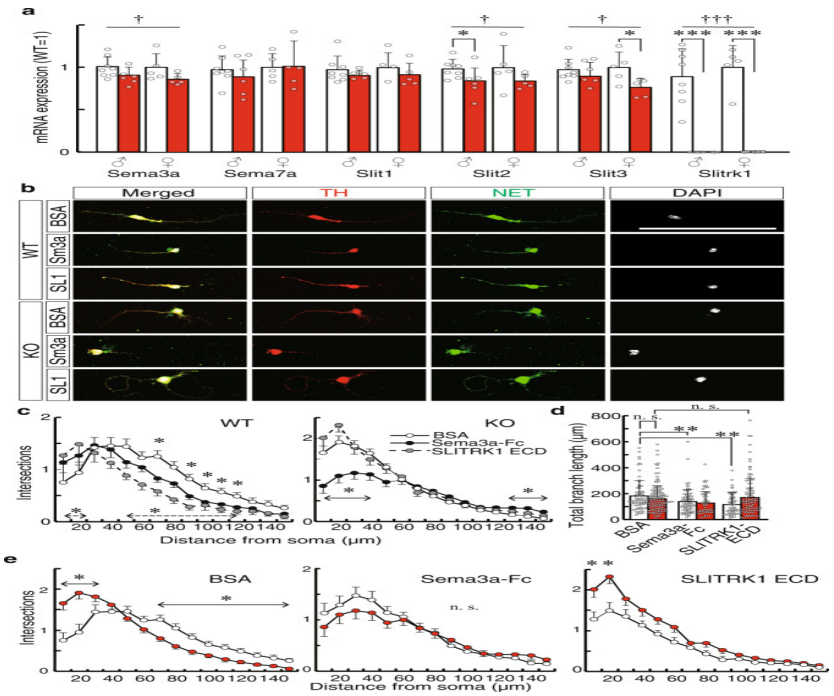
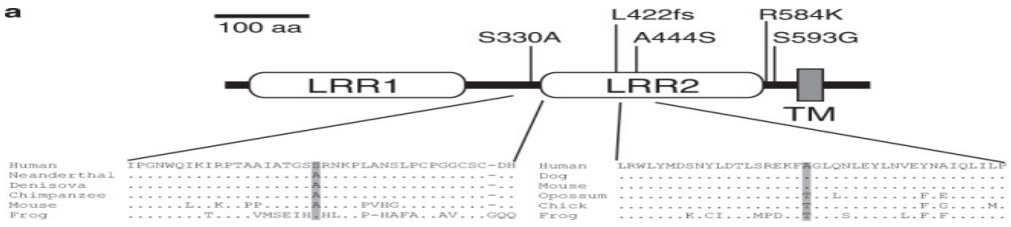


Figura 6. Sema 3a e SLITRK1 ECD sopprimono la crescita neurita dei neuroni LC.

L'analisi filogenetica, illustrata in Figura 7, mette in evidenza la struttura a domini della proteina umana SLITRK1 e le mutazioni missenso identificate in pazienti. In particolare, le varianti S330A (associata alla schizofrenia, SCZ) e A444S (associata al disturbo bipolare, BPD) sono emerse da uno studio di risequenziamento condotto su pazienti giapponesi affetti da SCZ e BPD. L'analisi ha mostrato che il residuo A444 è altamente conservato tra gli euteriani (mammiferi placentati come l'uomo, il cane e il topo), mentre nei vertebrati più distanti tale posizione è occupata da treonina (T444). Al contrario, S330 è risultato presente esclusivamente nell'uomo moderno, mentre alanina (A330) occupa la medesima posizione in altri primati, incluso Homo neanderthalensis. Questa osservazione suggerisce che la mutazione S330A rappresenti un ritorno a un tratto evolutivo primitivo, non specifico dell'uomo moderno. Dal punto di vista strutturale, S330 si localizza nella regione di collegamento tra i domini LRR distale (LRR1) e prossimale (LRR2), mentre A444 è situato all'interno del dominio LRR2 (Figura 7a).



b

Re-sequencing analysis of Japanese schizophrenia or bipolar patients

Polymorphism		Genotype count			*P* value	Allele count		*P* value
		T/T	T/G	G/G		T	G	
p.Ser330Ala	Schizophrenia	1014	26	0	**0.0307**	2054	26	**0.0315**
(c.988 T>G)	Bipolar	350	11	0	**0.0204**	711	11	**0.0210**
	Control	1047	13	0		2107	13	
		G/G	G/T	C/T		G	T	
p.Asp348Tyr	Schizophrenia	1040	0	0	1.0000	2080	0	1.0000
(c.1,042 G>T)	Bipolar	363	1	0	0.0878	727	1	0.0879
	Control	1060	0	0		2120	0	
		G/G	G/C	C/C		G	C	
p.Gly352Arg	Schizophrenia	1038	2	0	0.1532	2078	2	0.1533
(c.1,054 G>C)	Bipolar	363	1	0	0.0878	727	1	0.0879
	Control	1060	0	0		2120	0	
		G/G	G/T	C/T		G	T	
p.Ala444Ser	Schizophrenia	1040	0	0	1.0000	2080	0	1.0000
(c.1,330 G>T)	Bipolar	362	2	0	**0.0157**	726	2	**0.0158**
	Control	1060	0	0		2120	0	

Figura 7. Screening di mutazioni di missense SLITRK1 in pazienti con un disturbo neuropsichiatrico.

Come mostrato in Figura 8, le immagini illustrano i meccanismi alla base del fenotipo osservato nel cervello dei topi Slitrk1-KO a P7: (a) la soppressione delle fibre noradrenergiche mediata da Slitrk1, (b) la soppressione delle fibre serotoninergiche sempre mediata da Slitrk1, e (c) la regolazione dell'endocitosi tramite Slitrk1. È stata condotta un'analisi di ri-sequenziamento su pazienti affetti da schizofrenia (SCZ) e disturbo bipolare (BPD), con l'obiettivo di identificare mutazioni missenso funzionalmente compromesse e significativamente arricchite. L'analisi ha evidenziato una mutazione in SLITRK1 che compromette le sue capacità di controllo dello

sviluppo delle fibre noradrenergiche e della sua interazione con la famiglia L1. Inoltre, nei topi maschi adulti Slitrk1-KO sono stati osservati livelli aumentati di noradrenalina (NA) e del suo metabolita, il 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG), nella corteccia prefrontale (PFC) e nel nucleo accumbens (NAC), così come un aumento del metabolita della serotonina (5-HT), l'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), nel NAC.[9]

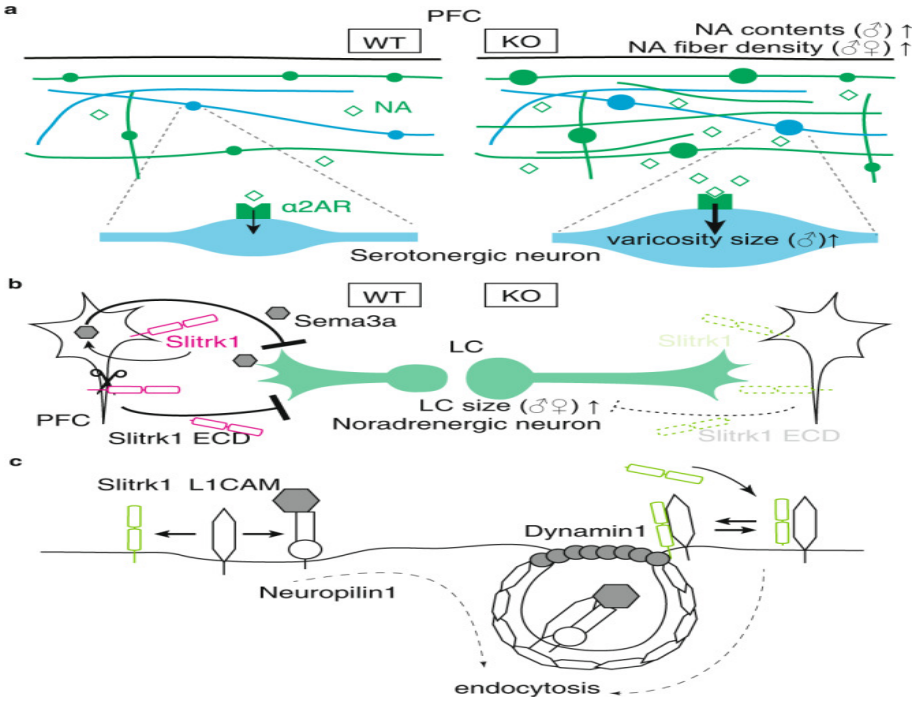


Figura 8. Ipotesi di meccanismi per il controllo Slitrk1-mediato dello sviluppo della fibra monoaminergica.

2.3 Serotonina

Il neurotrasmettitore 5-HT è inteso per modulare l'umore, il sonno, l'appetito e le risposte allo stress. Si ipotizza che la disregolazione 5-HT possa indurre sintomi depressivi e ansiosi, oltre a causare disregolazione emotiva osservata in quelli con BD. La disregolazione della segnalazione 5-HT può contribuire a difficoltà nella regolazione emotiva come la riduzione della reattività emotiva e l'instabilità dell'umore durante gli episodi maniacali. La diminuzione dei livelli di 5-HT è stata anche collegata all'impulsività e all'aggressività osservata durante gli stati maniacali. L'uso di SSRI senza concomitanti stabilizzatori dell'umore o farmaci antipsicotici è tipicamente evitato in DB a causa del rischio di mania o ipomania indotta da antidepressivi, che possono accelerare il ciclismo tra gli episodi di umore ed esacerbare i sintomi maniacali[3]. Il triptofano è un aminoacido importante che svolge un ruolo indiscutibile in diversi processi fisiologici, tra cui la funzione neuronale e l'immunità. Il processo di metabolismo del triptofano nel corpo umano avviene utilizzando diversi percorsi,

tra cui la chinurenina e le vie della serotonina. Altri componenti biologicamente attivi, come la serotonina, la melatonina e la niacina, sono sottoprodotti delle vie del triptofano. Prove attuali suggeriscono che uno squilibrio funzionale nella sintesi dei metaboliti triptofano provoca la comparsa di meccanismi fisiopatologici che porta a vari disturbi neuropsichiatrici. La via della chinurenina (KP) come percorso biologico ha un notevole potenziale per riconoscere i principali disturbi psichiatrici. Il triptofano (TRP) è l'aminoacido più diffuso, che svolge un ruolo significativo nella biosintesi delle proteine negli esseri umani/corpi animali. Oltre alla sua incorporazione nelle proteine, il TRP viene metabolizzato secondo percorsi disparati e produce componenti biologicamente importanti. La sintesi di TRP segue due vie metaboliche come si vede in figura 9:

1. La via della chinurenina crea l'acido nicotinico come precursore dei coenzimi dinucleotidi della nicotinamide adenina.
2. La via della serotonina si manifesta nella produzione di serotonina come neurotrasmettitore mentre la melatonina come neuromodulatore[10].

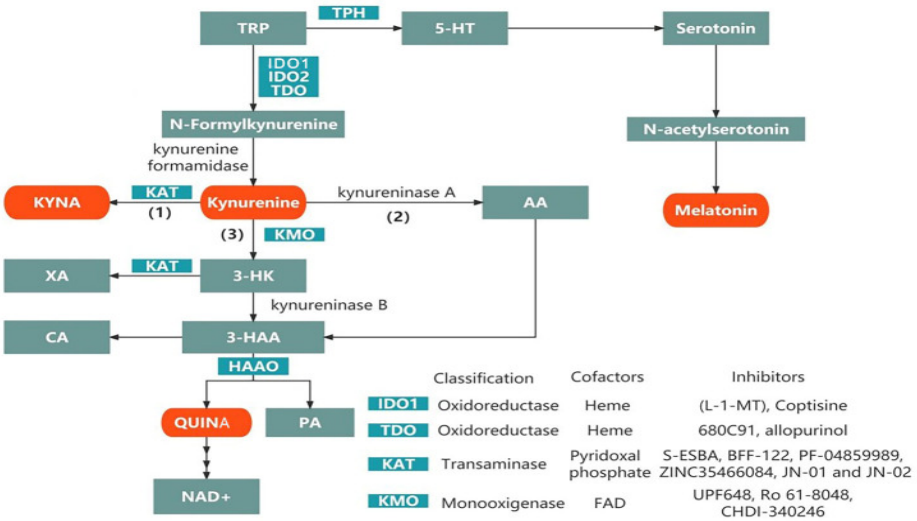


Figura 9. Metabolismo del TRP coinvolto nel DB[11]

La via della chinurenina, se alterata, è associata a un aumentato rischio di malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson (PD). Approcci terapeutici come la terapia elettroconvulsivante, l'attività fisica e l'uso di FANS sono in grado di modificare il metabolismo della chinurenina (KYN), suggerendo che i suoi metaboliti potrebbero rappresentare promettenti biomarcatori terapeutici. In tal senso, il targeting della via della

chinurenina (KP) rappresenta un'interessante opportunità per lo sviluppo di nuovi trattamenti nei disturbi neuropsichiatrici. Il triptofano (TRP), amminoacido essenziale nella dieta umana, svolge un ruolo fondamentale nella salute neuropsichiatrica, nelle risposte allo stress, nei processi infiammatori, nei sistemi ossidativi e nel benessere gastrointestinale. Circa il 95% del TRP assunto con la dieta viene degradato attraverso la via della chinurenina. Questo percorso è cruciale anche per la sintesi della niacina, con 60 mg di TRP necessari per produrre 1 mg di niacina. Il catabolismo del TRP avviene grazie all'azione degli enzimi TRP 2,3-diossigenasi (TDO) e indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO-1 e IDO-2), che convertono il TRP in N-formilchinurenina, successivamente trasformata in KYN tramite l'enzima formamidasi. Da KYN si originano diversi metaboliti: tramite KAT si produce acido chinurenico (KYNA), mentre tramite KMO si forma 3-idrossichinurenina (3-HK), che viene convertita in acido 3-idrossiantranilato (3-HAA), precursore dell'acido chinolinico (QA), come illustrato nella Figura 10. Nel disturbo bipolare (DB) e in altri disturbi dell'umore, l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e dell'infiammazione stimola IDO e/o TDO, incrementando la degradazione del TRP tramite la KP e riducendone la disponibilità per la sintesi della serotonina (5-HT). Sebbene entrambi gli enzimi convertano TRP in KYN, differiscono per specificità: TDO è epatico e richiede ossigeno come cofattore, mentre IDO (presente in due forme: IDO-1 e IDO-2) è espresso in diversi tessuti ed è attivato da citochine infiammatorie. IDO-1 regola l'immunità periferica ed è espresso in cellule dendritiche, linfoidi e pancreatiche. IDO-2, invece, è presente nel cervello, fegato e reni. Entrambi degradano TRP e suoi derivati come 5-HTP, serotonina, melatonina e acido 5-idrossiindolacetico. IDO-2 può agire da regolatore competitivo negativo di IDO-1. L'attività di questi enzimi è indotta da interferone-γ, LPS, virus e cellule tumorali. Il TRP è anche il precursore della serotonina, che viene sintetizzata attraverso l'intermedio 5-idrossitriptofano (5-HTP). In alcuni organi, la serotonina è convertita in N-acetilserotonina, poi in melatonina. La serotonina regola umore, sonno e appetito, mentre la melatonina è un potente antiossidante e regolatore del ritmo circadiano. Solo la frazione libera di TRP può attraversare la barriera emato-encefalica (BBB), e il suo trasporto dipende da concentrazione plasmatica, presenza di altri amminoacidi neutri e composizione del pasto.

Alterazioni nei metaboliti della via KP sono collegate a diverse patologie neurologiche e psichiatriche. L'acido chinurenico (KYNA) ha proprietà neuroprotettive per la sua capacità di inibire i recettori NMDA, nicotinici (α7nAChR) e AMPA, e di rimuovere ROS. L'acido chinolinico (QA), invece, è neurotossico poiché attiva i recettori NMDA, aumenta i ROS e stimola la produzione di glutammato. Uno squilibrio a favore di QA rispetto a KYNA è alla base della neurotossicità in molti disturbi neuroinfiammatori. Nel DB, i metaboliti del TRP –

noti come TRYCAT – mediano infiammazione immunitaria e neurodegenerazione. Poiché la ridotta funzione serotoninergica è implicata nella mania, il TRP è stato testato come potenziale agente antimanicale. Uno studio ha dimostrato che 7 pazienti su 10 con episodi maniacali/ ipomaniacali hanno mostrato miglioramenti dopo somministrazione di TRP (9,6 g/die), mentre i restanti sono ricaduti con placebo. L'assunzione di TRP aumenta la serotonina cerebrale e può migliorare sonno, immunità e ritmi circadiani. Tuttavia, non tutti i pazienti con disturbi depressivi mostrano carenza di serotonina, anche se l'integrazione di TRP in questi casi risulta benefica. Come mostrato in Figura 10, TRP, KYN e 3-HK attraversano il BBB e vengono trasformati nei compartimenti cerebrali: TRP è convertito in KYN nei macrofagi da IDO1, KYN in KYNA negli astrociti, e 3-HK in QA nella microglia. In condizioni non-schizofreniche, KYNA esercita un effetto neuroprotettivo, mentre QA è neurotossico.

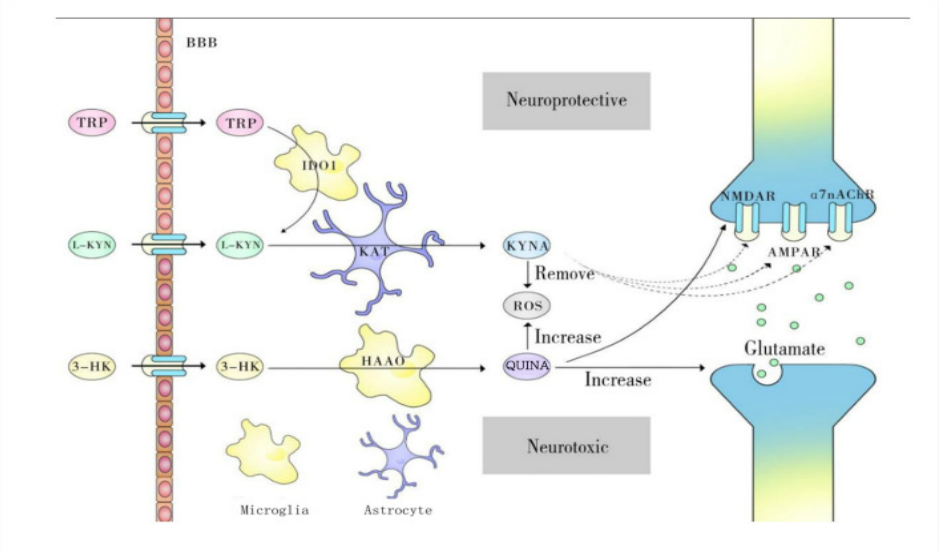


Figura 10. Rami della via della chinurenina, TRP, L-KYN e 3-HK che penetrano la BBB dando metaboliti neurotossici o neuroprotettivi[3].

Sebbene la patogenesi del disturbo bipolare (BD) non sia ancora completamente compresa, numerose evidenze indicano che l'infiammazione e il metabolismo del triptofano (TRP) contribuiscono allo sviluppo della malattia. La famiglia delle nexine di smistamento è coinvolta nella regolazione del trasporto intracellulare e della trasmissione del segnale. Uno studio post-mortem condotto su cervelli di pazienti affetti da BD ha evidenziato che la downregulation della nexina 7 porta a un aumento della produzione di interleuchina-1 mediata dalla caspasi-8, attivando successivamente la via della chinurenina (KYN) e inducendo neurotossicità. Uno studio di risonanza magnetica ha inoltre dimostrato che il rapporto L-KYN/TRP (K/T) nel sangue dei pazienti con BD era negativamente correlato con il volume dell'amigdala, l'integrità

del corpo calloso e lo spessore della corteccia fronto-parietale. La chinurenina (KYNA) è considerata neuroprotettiva nel BD, e nei pazienti con caratteristiche psicotiche nel corso della vita, livelli elevati di KYNA nel liquido cerebrospinale sono risultati associati a mutazioni nel gene KMO. L'accumulo cerebrale di KYNA è quindi correlato alla fisiopatologia del BD. Anche le alterazioni nella secrezione di melatonina sono associate allo stato del disturbo: pazienti con BD e ritmi circadiani alterati mostrano livelli ridotti di melatonina durante fasi euforiche, maniacali e depressive. Inoltre, è stato rilevato che i livelli di acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), principale metabolita della serotonina (5-HT), risultano ridotti nella corteccia cerebrale dei pazienti con BD. Una ridotta attività centrale della serotonina potrebbe contribuire sia alla fase maniacale che a quella depressiva del disturbo. Una nuova frontiera terapeutica per il BD è rappresentata dalla modulazione dei ritmi biologici. L'agomelatina, agonista dei recettori MT1 e MT2, ha dimostrato efficacia nell'81% dei pazienti con disturbo bipolare I. Tuttavia, il suo utilizzo in combinazione con il litio può provocare episodi maniacali. L'aumento dei livelli endogeni di melatonina nel cervello rappresenta una strategia promettente. Ridurre l'attività della via della chinurenina (KP), favorendo invece quella melatoninergica (MP), può costituire un approccio terapeutico innovativo, ad esempio mediante l'inibizione dell'enzima IDO1, con conseguente riduzione dei metaboliti neurotossici. Quando il sistema nervoso centrale è danneggiato, il metabolismo del TRP è indirizzato verso la via KP. L-KYN segue due principali percorsi: uno neurotossico, che porta alla produzione di acido chinolinico (QUIN), e uno neuroprotettivo, che produce KYNA. La via QUIN risulta iperattivata in diverse patologie neurologiche, mentre quella KYNA è inibita. Interventi terapeutici volti a inibire il ramo neurotossico e potenziare quello protettivo rappresentano quindi una strategia utile per modulare il metabolismo del TRP e migliorare gli esiti clinici nei disturbi del SNC. Studi recenti hanno dimostrato che i pazienti con BD presentano livelli ridotti di TRP e QUIN, ma aumentati di 5-HTP e 5-HT, con un rapporto 5-HTP/TRP significativamente più elevato rispetto ai controlli sani (HC). Una possibile spiegazione è che i livelli di QUIN risultino più bassi a causa del suo ulteriore degrado in NAD+, o per effetto di variabili cliniche e genetiche che influenzano la sua espressione. Infatti, QUIN è il metabolita associato al maggior numero di varianti genetiche, molte delle quali mostrano associazioni differenti a seconda dello stato diagnostico del paziente. Inoltre, alcune varianti nei geni PLEKHG4B, CAMK1D e TMEM266 sono risultate correlate ai livelli di KYNA. In particolare, CAMK1D codifica per una chinasi calcio/calmodulina-dipendente (sottotipo 1D), associata all'attività enzimatica di Ndel1, una oligopeptidasi che interagisce con la proteina DISC1, coinvolta nella migrazione e nella crescita neuronale. È interessante notare

che questa associazione risulta indipendente dallo stato clinico. Lo stesso gene è stato anche associato alla comparsa di vomito durante il trattamento con litio nei pazienti con BD, rendendolo un candidato promettente in ambito farmacogenomico. Il gene TIAM1, che codifica per un fattore di scambio guaninico specifico per RAC1, è stato associato al rapporto QA/KYNA sia nei pazienti con BD sia nei controlli. Questo gene è cruciale per la morfogenesi neuronale e la crescita degli assoni, ed è stato collegato a ritardo dello sviluppo, disabilità intellettiva, disturbi del linguaggio e convulsioni. Infine, tra le varianti genetiche più significative nella previsione del BD vi è quella nel gene NRG1, che codifica una glicoproteina di membrana essenziale per la segnalazione cellula-cellula e lo sviluppo di numerosi sistemi d'organo. Il gene NRG1 è stato precedentemente associato a BD, depressione e schizofrenia, e le sue alterazioni di espressione sono correlate a sintomi clinici e cognitivi nei pazienti con BD.

2.4 Glutammato & Acido gamma amminobutirrico

Il glutammato, importante neurotrasmettitore eccitatorio, è ritenuto avere un ruolo chiave nella patogenesi del disturbo bipolare (BD). Studi condotti su modelli animali hanno mostrato che gli stabilizzatori dell'umore influenzano i recettori glutammatergici, modulando i comportamenti legati all'umore. Analisi post-mortem di cervelli di pazienti affetti da BD hanno evidenziato eccitotossicità nella corteccia frontale, alterata funzionalità glutammatergica e connessioni sinaptiche anomale. Il glutammato presenta attività sia eccitatoria che inibitoria, caratteristica che ne complica ulteriormente il ruolo nei disturbi psichiatrici e neurologici. L'interazione tra noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) e altri sistemi neurotrasmettitoriali, tra cui dopamina (DA), GABA e glutammato, è essenziale per il mantenimento dell'eutimia. Qualsiasi disfunzione in questi sistemi può contribuire all'insorgenza o all'aggravamento dei disturbi dell'umore[3]. Studi in vivo tramite spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) hanno rilevato, con elevata riproducibilità, alti livelli cerebrali di glutammato o glutammina nei pazienti con disturbo bipolare. Questo aumento può essere spiegato da un'anaplerosi potenziata, mediata dalla piruvato carbossilasi (PC), nel cervello. Numerose evidenze indipendenti supportano il coinvolgimento delle reazioni anaplerotiche mediate dalla PC come possibile meccanismo responsabile dell'iperattività glutammatergica nel BD. Studi post-mortem hanno rivelato anomalie nella dimensione, struttura e distribuzione dei mitocondri, oltre a una marcata riduzione dell'espressione genica nucleare implicata nella fosforilazione ossidativa. Questi dati sono coerenti con osservazioni in vivo che riportano elevati livelli di piruvato e lattato nel liquido cerebrospinale, ridotta produzione di ATP e uno spostamento significativo dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi nel cervello dei pazienti BD. Ciò è

accompagnato da elevati livelli cerebrali di lattato e da una riduzione del pH intracellulare. La piruvato carbossilasi è un enzima mitocondriale che catalizza la carbossilazione irreversibile del piruvato a ossalacetato, intermedio del ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA), utilizzato in molte vie biosintetiche a seconda dei tessuti. L'anaplerosi mediata dalla PC rappresenta un punto di intersezione metabolico fondamentale tra metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, ed è coinvolta nella gluconeogenesi, nella lipogenesi e nell'omeostasi del glutammato (come illustrato in Figura 11). Nel processo, il glucosio subisce la glicolisi, generando piruvato. Questo entra nei mitocondri dove può essere convertito in acetil-CoA tramite la piruvato deidrogenasi (PDH) o carbossilato a ossalacetato tramite la piruvato carbossilasi. Quest'ultima utilizza bicarbonato come substrato, non CO_2, e la sua attività può essere limitata dall'inibizione dell'anidrasi carbonica (CA), che riduce la disponibilità di bicarbonato. Negli astrociti, l'ossalacetato si condensa con acetil-CoA per formare citrato (via citrato sintetasi), che viene successivamente convertito in α-chetoglutarato nel TCA. Quest'ultimo può essere trasformato in glutammato, i cui livelli sono elevati nel BD. La formazione di ossalacetato da piruvato rappresenta il primo passo della gluconeogenesi, che avviene principalmente nel fegato e, in misura minore, nella corteccia renale. Per la lipogenesi, il citrato prodotto nei mitocondri viene esportato nel citosol dove fornisce acetil-CoA per la sintesi de novo degli acidi grassi. Tale processo avviene prevalentemente nel fegato e nel tessuto adiposo. Nel cervello, il glutammato rilasciato come neurotrasmettitore viene rifornito sia dal ciclo glutammato-glutammina, sia dalla sintesi de novo attraverso l'anaplerosi mediata dalla piruvato carbossilasi negli astrociti.

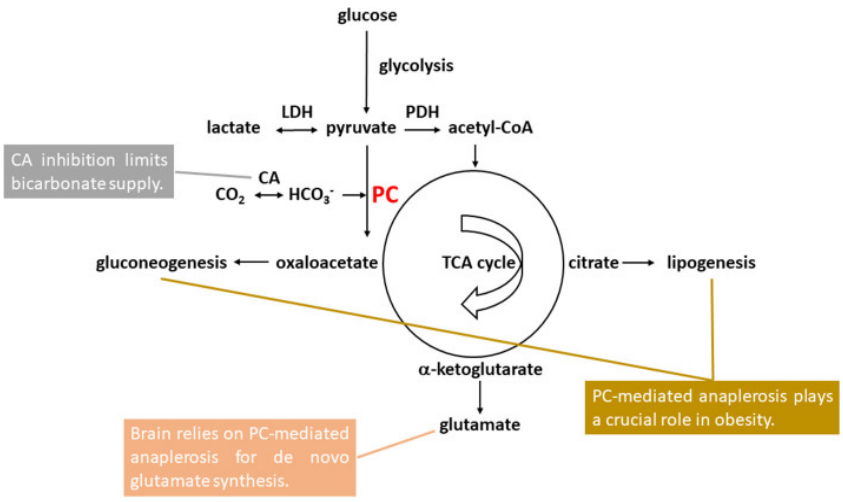


Figura 11. reazioni anaplerotiche[13]

Prove scientifiche dimostrano che i neuroni nei pazienti con disturbo bipolare (DB) sono privi dell'enzima anaplerotico piruvato carbossilasi, necessario per la sintesi de novo degli intermedi del ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA). Attraverso l'anaplerosi mediata dal piruvato carbossilasi negli astrociti, sia il piruvato che il bicarbonato entrano nel ciclo TCA per ricostituire gli scheletri carboniosi persi con l'efflusso di glutammina. L'intermedio del ciclo TCA, alfa-chetoglutarato, viene convertito in glutammato tramite transaminazione (aspartato aminotransferasi) o tramite aminazione riduttiva (glutammato deidrogenasi). Il glutammato può successivamente essere convertito in glutammina dalla glutammina sintetasi, un enzima espresso esclusivamente negli astrociti. Numerosi studi in vivo tramite spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) hanno dimostrato che il ciclo del neurotrasmettitore glutammato-glutammina tra astrociti e neuroni costituisce un importante flusso metabolico cerebrale. Inoltre, è stato evidenziato che l'efflusso di glutammina dal cervello è considerevole. Molti studi indicano che la sintesi de novo del glutammato rappresenta una via metabolica significativa, essenziale per il mantenimento dell'omeostasi glutammato/glutammina nel sistema nervoso centrale. Gli studi post-mortem su pazienti con DB hanno evidenziato segni di eccitotossicità nella corteccia frontale, una funzione glutammatergica alterata sia a livello presinaptico che postsinaptico e connessioni sinaptiche anomale. In linea con questi risultati, uno studio di stimolazione magnetica transcranica ha rilevato una compromissione dell'inibizione corticale nei pazienti con DB. Livelli elevati di glutammato e glutammina sono stati associati al deterioramento cognitivo in diversi disturbi cerebrali legati a disfunzioni del sistema glutammatergico. L'aumento della disponibilità di glutammato suggerisce un incremento del rilascio vescicolare, poiché il riempimento delle vescicole sinaptiche dipende dalla concentrazione citoplasmatica di glutammato. Un eccesso di glutammato può attivare i recettori ionotropici extrasinaptici, causando neurotossicità per via dell'afflusso di calcio e della generazione di radicali liberi, tra cui l'ossido nitrico. Pertanto, l'aumento persistente del glutammato può contribuire in maniera sostanziale alla patogenesi delle anomalie glutammatergiche diffuse nel DB. Alcuni farmaci usati nel trattamento del DB influenzano il piruvato carbossilasi. Nei ratti, la somministrazione cronica di carbamazepina riduce significativamente l'attività di questo enzima nel fegato e nel cervello. La carenza congenita di piruvato carbossilasi, un raro disordine autosomico recessivo, causa una grave acidosi lattica, disabilità intellettiva e compromissione dello sviluppo psicomotorio. Altri farmaci, come il litio e la quetiapina, migliorano il metabolismo cerebrale. Il litio migliora la fosforilazione ossidativa nei tessuti cerebrali post-mortem, mentre la quetiapina riduce i livelli di lattato nei pazienti bipolari a ciclo rapido. Studi MRS in vivo hanno rilevato livelli elevati di glutammato

o glutammato + glutammina in pazienti con DB. Tali aumenti, osservati indipendentemente dalla fase dell'umore, sono stati associati a un'attività anaplerotica potenziata. Metanalisi delle misurazioni MRS hanno confermato l'aumento di glutammato + glutammina nei pazienti bipolari rispetto ai controlli. Inoltre, l'effetto è risultato più marcato nei pazienti non trattati rispetto a quelli trattati. Sono stati segnalati anche livelli più elevati di alfa-chetoglutarato e glutammato nel siero e nei tessuti cerebrali post-mortem. Nel DB, l'uso preferenziale del piruvato per la carbossilazione a ossalacetato (mediante PC) invece che per l'ossidazione a CO_2 è stato proposto come meccanismo centrale. L'accumulo di lattato cerebrale, la riduzione dell'indice ossigeno-carboidrati e l'aumento del flusso anaplerotico suggeriscono una disfunzione mitocondriale e un uso inefficiente del glucosio nel cervello, soprattutto durante la stimolazione neuronale. Il piruvato carbossilasi gioca inoltre un ruolo cruciale nella lipogenesi e nella gluconeogenesi. La sua attività aumenta durante la differenziazione degli adipociti, ed è stata associata a obesità e diabete di tipo 2. La sua sovraespressione nel fegato è strettamente correlata alla glicemia plasmatica. Studi su animali hanno dimostrato che l'inibizione mirata del PC riduce l'adiposità e la steatosi epatica. Nel cervello, l'inibizione dell'anidrasi carbonica limita la disponibilità di bicarbonato per il PC, con conseguente riduzione della sintesi di glutammato. Questa inibizione, localizzata principalmente negli astrociti, potrebbe contribuire agli effetti stabilizzanti dell'umore di alcuni anticonvulsivanti. Infine, le alterazioni nella trasmissione GABAergica sono anch'esse coinvolte nella fisiopatologia del DB. Il GABA, neurotrasmettitore inibitorio, regola l'eccitabilità neuronale, e la sua carenza può contribuire a sintomi come ansia e agitazione. La sua modulazione farmacologica migliora i sintomi ansiosi e favorisce il rilassamento.

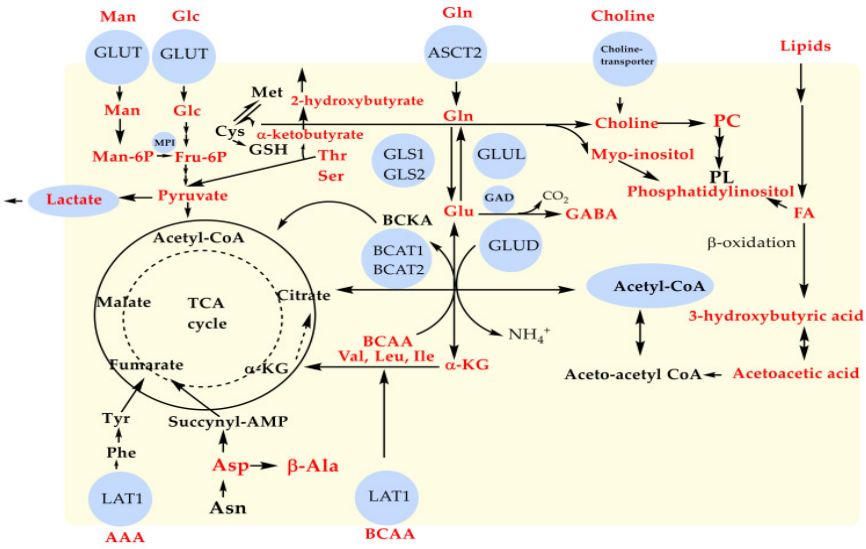


Figura 12. Illustrazione delle principali vie metaboliche segnalate come alterate in DB.

CAPITOLO III

3. Meccanismi molecolari e secondi messaggeri

Studi recenti dimostrano che il disturbo bipolare (DB) è altamente ereditabile (fino al 70%) e che le opzioni terapeutiche efficaci tendono a essere condivise all'interno delle famiglie colpite, suggerendo una forte componente genetica. Gli studi di associazione su tutto il genoma (GWAS) hanno individuato numerosi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati al rischio di DB, in particolare in geni che codificano per proteine coinvolte nelle vie di segnalazione sinaptica, nel metabolismo del calcio e nei secondi messaggeri. Nel 2008, Baum ha condotto un GWAS sui pazienti affetti da DB, identificando diversi loci associati alla malattia. Sebbene non siano emerse anomalie genetiche principali, gli individui portatori di questi loci mostravano un numero significativamente più elevato di alleli a rischio, in particolare nel locus DGKH. Questi risultati supportano una natura poligenica del DB, in cui il rischio è influenzato dall'accumulo di alleli a rischio piuttosto che da un singolo effetto genetico dominante. Le ricerche GWAS hanno inoltre evidenziato che sia il DB sia la disfunzione tiroidea coinvolgono geni associati alla funzione immunitaria e ai processi infiammatori, come quelli della regione dell'antigene leucocitario umano (HLA). I punteggi di rischio poligenico (PRS), derivati dai dati GWAS, rappresentano strumenti utili per valutare la suscettibilità genetica al DB e alle disfunzioni tiroidee, combinando le informazioni provenienti da molteplici SNP per identificare soggetti a rischio elevato in base al loro profilo genetico. Uno studio condotto da Soheili-Nezhad ha analizzato i dati fenotipici e genetici derivati da GWAS, trovando associazioni significative tra i sintomi dell'ipotiroidismo e i disturbi dell'umore, in particolare il DB. In questo studio sono stati individuati i loci 6p22.1 e 6p22.2 come potenziali mediatori genetici comuni tra la funzione tiroidea e il DB. La regione MHC (complesso maggiore di istocompatibilità), già implicata in diverse patologie autoimmuni, è stata suggerita come possibile fattore di collegamento tra queste due condizioni, mediando meccanismi di patogenesi autoimmunitaria più che attraverso la modulazione degli ormoni tiroidei. Altri studi GWAS si sono concentrati sulla relazione tra il DB e la schizofrenia affettiva (SZA), date le numerose somiglianze cliniche tra i due disturbi, come deliri, irritabilità e disorganizzazione del pensiero. In uno studio su pazienti con DB trattati con litio (2008–2013), è stata osservata una correlazione negativa tra la predisposizione genetica alla SZA (misurata tramite PRS) e la risposta clinica al litio, suggerendo che la presenza di varianti genetiche associate alla SZA può predire una minore risposta al trattamento nei soggetti con

DB. In particolare, le variazioni nella regione HLA e nei geni coinvolti nella presentazione dell'antigene possono influenzare tale risposta. È stata evidenziata l'utilità dell'analisi del carico poligenico per prevedere la risposta al litio, integrando dati genetici e clinici. Tuttavia, ulteriori studi GWAS sono necessari per chiarire la connessione genetica tra disfunzione tiroidea e DB. La storia familiare rappresenta un importante indicatore della predisposizione genetica al DB e alla disfunzione tiroidea. Il DB mostra una significativa ereditabilità e una consistente sovrapposizione genetica con altri disturbi psichiatrici, come la SZA e la depressione maggiore (MDD). Analogamente, anche la disfunzione tiroidea è influenzata da variazioni genetiche, soprattutto in geni legati alla risposta immunitaria e all'infiammazione. Uno studio basato sulla randomizzazione mendeliana ha approfondito il rapporto causale tra fattori genetici che influenzano la funzione tiroidea e il rischio di sviluppare DB. Utilizzando varianti genetiche associate a tratti tiroidei come variabili strumentali, è emersa una correlazione causale tra una predisposizione genetica a livelli elevati di T4 e un aumento del rischio di DB. Inoltre, è stata osservata una causalità bidirezionale: non solo livelli elevati di T4 aumentavano il rischio di DB, ma anche la suscettibilità genetica al DB influenzava i parametri tiroidei. L'interpretazione delle basi genetiche condivise tra DB e disfunzione tiroidea, così come le loro connessioni con altri disturbi psichiatrici e autoimmuni, può migliorare la prevenzione precoce e guidare lo sviluppo di strategie terapeutiche più personalizzate, basate sul profilo genetico individuale[3].

3.1 Secondi messaggeri

I sistemi dei secondi messaggeri svolgono un ruolo fondamentale nella trasmissione dei segnali cellulari a livello cerebrale. Alterazioni di questi sistemi sono implicate nella fisiopatologia del disturbo bipolare (DB), in particolare attraverso un deficit dell'inositolo trifosfato (IP3), che comporta una riduzione dell'inositolo a livello neuronale, contribuendo alla disregolazione del tono dell'umore. Il mio-inositolo, presente nelle cellule gliali, è un importante marcatore gliale. Partecipa al ciclo dell'inositolo fosfato, alla regolazione della permeabilità neuronale e al catabolismo dei fosfolipidi di membrana, svolgendo inoltre un'azione nutrizionale e protettiva sui neuroni. Studi di imaging metabolico (MVPA) hanno mostrato un aumento dei valori mI/Cr nella materia bianca prefrontale destra (PWM) e una diminuzione nella materia prefrontale sinistra nei pazienti con DB e ideazione suicidaria (SI). Secondo precedenti studi, la soppressione della sintesi dell'inositolo fosfato può determinare un aumento del contenuto di mio-inositolo e una riduzione del trasmettitore eccitatorio correlato, contribuendo così allo sviluppo della depressione. Inoltre, un'analisi metabolomica

plasmatica ha evidenziato livelli più elevati di inositolo nei pazienti depressi con storia di tentativi di suicidio rispetto a quelli senza. Questo suggerisce che l'aumento dell'inositolo possa essere associato a una maggiore vulnerabilità al comportamento suicidario nei pazienti con DB. Analizzando il contenuto di inositolo e l'espressione della sua enzima sintetica (inositolo monofosfatasi) in campioni post-mortem di soggetti deceduti per suicidio, pazienti con DB e controlli sani, è emersa una riduzione significativa dei livelli di inositolo nella corteccia frontale dei pazienti con DB e delle vittime di suicidio rispetto ai controlli. Nei pazienti con DB e SI, i livelli di inositolo nel PWM sinistro e destro erano incoerenti, il che potrebbe riflettere un'asimmetria funzionale dei lobi frontali. Questo dato suggerisce che un'alterazione del metabolismo dell'inositolo o una disfunzione gliale nella regione PWM possa contribuire alla patogenesi del comportamento suicidario. Ulteriori analisi MVPA hanno evidenziato disfunzioni nella funzione neuronale nel PWM e nell'ippocampo, nel metabolismo dell'inositolo nel PWM e nel catabolismo dei fosfolipidi di membrana a livello ippocampale. Tali alterazioni metaboliche cerebrali potrebbero rappresentare meccanismi neurobiologici alla base del comportamento suicidario nei pazienti con DB. Inoltre, in questi pazienti, la funzione neuronale dell'ippocampo sinistro risulta correlata alla durata della malattia; il metabolismo dei fosfolipidi della membrana nella stessa area è correlato alla gravità della depressione, mentre il livello di inositolo nel PWM sinistro sembra associato all'età di esordio. Studi di neuroimaging hanno evidenziato che la disfunzione di specifici circuiti neurali è associata a comportamento suicidario. In particolare, alterazioni funzionali dei lobi frontali possono compromettere il controllo esecutivo delle emozioni e la gestione del dolore emotivo. I circuiti limbici frontali, comprendenti i lobi frontali, il giro cingolato e le strutture subcorticali (tra cui ippocampo e amigdala), svolgono un ruolo centrale nella regolazione emotiva e nel comportamento suicidario. Tra queste strutture, l'ippocampo è particolarmente importante per la codifica e il richiamo di contenuti emozionali. È stato riscontrato che il volume della materia grigia nell'ippocampo e nella corteccia orbitofrontale è significativamente ridotto nei pazienti con DB con storia di tentativi di suicidio rispetto a quelli senza, e che l'attività (valori ALFF) dell'ippocampo destro risulta aumentata nei pazienti depressi gravi con storia suicidaria. Un altro biomarcatore rilevante è la colina (Cho), componente chiave del metabolismo dei fosfolipidi, legata all'integrità della membrana e al funzionamento gliale. Studi hanno riportato una riduzione significativa degli astrociti immunoreattivi alla vimentina nei soggetti con depressione deceduti per suicidio, indicando una disfunzione gliale come potenziale meccanismo implicato. In particolare, i valori Cho/Cr nell'ippocampo sinistro erano ridotti nei pazienti con DB e SI, suggerendo una diminuzione del metabolismo fosfolipidico di

membrana. Dalla figura 13, si evince che i valori NAA/Cr nel PWM bilaterale, mI/Cr nel PWM destro e Cho/Cr nell'ippocampo destro risultano più elevati nei pazienti con DB e SI rispetto a quelli con ideazione suicidaria senza intento (SV). Inoltre, pazienti con storia di tentativi di suicidio mostrano una riduzione della materia bianca nel lobo frontale caudale e nella corteccia orbitofrontale sinistra, indicando una possibile correlazione tra sostanza bianca prefrontale anomala e rischio suicidario. L'N-acetilaspartato (NAA) riflette la vitalità neuronale ed è considerato un marcatore della densità e sopravvivenza dei neuroni, nonché della funzione mitocondriale e della mielinizzazione. In pazienti con DB e SI, livelli elevati di NAA possono indicare una migliorata funzione neuronale prefrontale o, alternativamente, una disfunzione mitocondriale compensatoria. Tuttavia, i dati relativi alla NAA nei lobi prefrontali sono contrastanti: alcuni studi ne rilevano una diminuzione, altri un aumento o valori normali. Queste discrepanze possono essere attribuite a variabili tecniche (es. parametri della risonanza magnetica), alla fase di malattia o all'uso di farmaci. È stato dimostrato che il trattamento con litio è in grado di aumentare i livelli di NAA nella corteccia prefrontale, come confermato da uno studio di follow-up dopo 4 settimane di terapia. Saranno necessari ulteriori studi su campioni di alta qualità per chiarire questi aspetti.

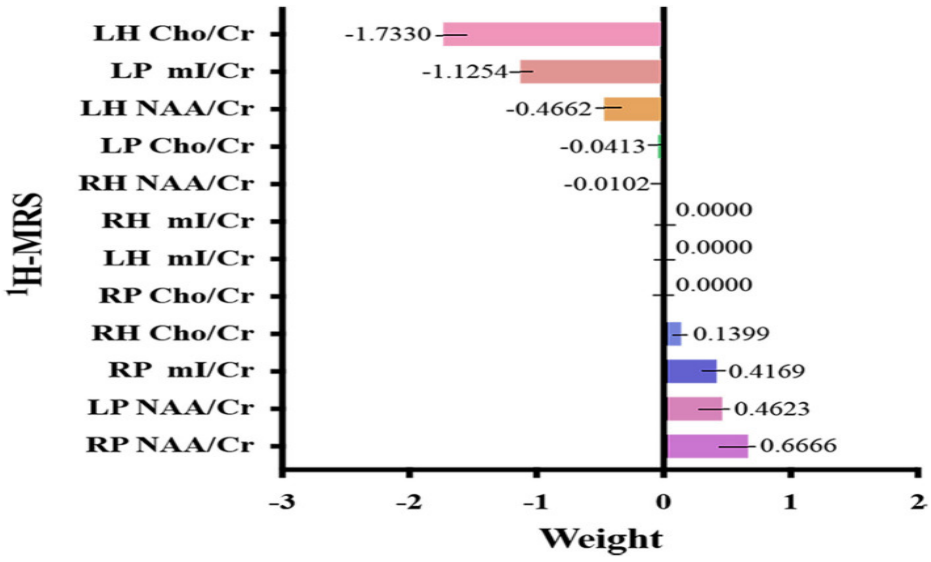


Figura 13. Valori metabolici diversi in tratti differenti a livello encefalico in DB

I valori metabolici biochimici cerebrali si sono dimostrati in grado di prevedere con successo la gravità dell'ideazione suicidaria (SI) nei pazienti con disturbo bipolare (DB), suggerendo che tali parametri possano rappresentare marker neurali predittivi altamente efficaci per l'identificazione del rischio suicidario. In sintesi, la combinazione di diversi metaboliti

biochimici potrebbe contribuire a identificare i pazienti con DB a rischio di SI e a stimare la gravità dell'ideazione suicidaria, con il potenziale di ridurre significativamente la mortalità per suicidio. I modelli predittivi sviluppati mostrano un'elevata accuratezza, sensibilità e specificità. Nell'analisi delle correlazioni tra i metaboliti cerebrali e le variabili cliniche nei pazienti con DB e SI, i valori di N-acetilaspartato/creatina (NAA/Cr) nell'ippocampo sinistro (LH) sono risultati positivamente correlati con la durata della malattia. Questo suggerisce che una durata più lunga della patologia sia associata a una maggiore attività neuronale in quest'area. Studi precedenti hanno evidenziato una correlazione tra una maggiore durata del DB e un aumento dei tentativi di suicidio, in linea con i dati osservati. Tuttavia, altri studi non hanno rilevato alcuna associazione tra i valori di NAA/Cr e la durata della malattia nei pazienti al primo episodio di DB. Tali discrepanze potrebbero derivare da differenze nei campioni di studio o dall'influenza della terapia farmacologica. Per chiarire meglio questi aspetti, sarà importante condurre ulteriori ricerche focalizzate su pazienti con primo episodio. Inoltre, i valori di mio-inositolo/creatina (mI/Cr) nella materia bianca prefrontale sinistra (PWM) sono risultati positivamente correlati con l'età di insorgenza del disturbo. Alcuni studi suggeriscono l'esistenza di una relazione tra comportamento suicidario e età di esordio nei pazienti con DB, indicando che i livelli di mI/Cr aumentano con l'avanzare dell'età. Questo potrebbe indicare un incremento del metabolismo dell'inositolo nel PWM sinistro in funzione dell'età di insorgenza della malattia. Anche i valori di colina/creatina (Cho/Cr) nell'ippocampo sinistro si sono dimostrati associati alla gravità dei sintomi depressivi: quanto più severa era la depressione, tanto maggiore risultava il livello di catabolismo dei fosfolipidi di membrana in questa regione cerebrale. Questi risultati evidenziano come l'esplorazione delle alterazioni nei metaboliti biochimici cerebrali e l'analisi dei rapporti anomali tra metaboliti possa rappresentare una strategia utile per prevedere la gravità del rischio suicidario nei pazienti con disturbo bipolare.

3.2 Ca^{2+}

Il calcio è coinvolto nella trasmissione del segnale e attiva vie metaboliche fondamentali a livello sistemico. Nel disturbo bipolare (DB), è stato evidenziato un disordine nei sistemi di segnalazione regolati dalla risposta al Ca^{2+}, che incide direttamente sui cambiamenti emotivi e comportamentali tipici della malattia. Il metabolismo del calcio ha recentemente acquisito crescente interesse nella ricerca psichiatrica. Tre principali direttrici di studio supportano l'importanza di indagare il ruolo dell'ormone paratiroideo (PTH), della vitamina D e del calcio sierico nei disturbi dell'umore. La vitamina D regola sia attività

genomiche che non genomiche: la sua forma attiva, 1α,25$(OH)_2$ vitamina D, agisce legandosi al recettore della vitamina D (VDR), un fattore di trascrizione che regola l'espressione di geni contenenti l'elemento di risposta alla vitamina D (VDRE). Elevati livelli di VDR sono stati riscontrati in regioni cerebrali implicate nella regolazione dell'umore, come la corteccia prefrontale e il sistema limbico. La vitamina D potrebbe modulare la neuroinfiammazione e mostrare effetti neuroprotettivi attraverso l'inibizione delle citochine pro-infiammatorie e la promozione della sintesi di neurotrofine, come il NGF e il GDNF. Inoltre, è implicata nella sintesi di neurotrasmettitori, tra cui la serotonina, attraverso l'attivazione del gene TPH2 e la repressione del MAO-A e del trasportatore SERT. Alcuni studi genetici hanno associato varianti nei geni coinvolti nella segnalazione del calcio, nel ritmo circadiano, nella crescita cellulare e nella connettività cerebrale a disturbi dell'umore, incluso il DB. In particolare, il Ca^{2+} è fondamentale per la sincronizzazione dei network neuronali che compongono i pacemaker circadiani. I geni che codificano per canali del calcio e proteine Ca^{2+}-dipendenti mostrano espressione ritmica; una sua alterazione compromette la funzionalità circadiana. Il PTH, oltre a regolare i livelli di calcio intracellulare e circolante, può indurre apoptosi neuronale in condizioni di sovraccarico di calcio. Alti livelli cronici di PTH sono associati a riduzione del flusso cerebrale e danni neurali, mentre la proteina PTHrP contrasta l'ingresso di calcio, contribuendo all'omeostasi neuronale. Uno studio recente ha indagato l'associazione tra squilibrio del calcio e cronotipo nei pazienti con DB, in particolare l'effetto mediato dal PTH. I risultati hanno mostrato una forte correlazione tra alti livelli di PTH e un carico psicopatologico più elevato nei soggetti con cronotipo serale (MEQ-E), suggerendo un peggior decorso clinico. Il MEQ-E è stato associato a un più alto numero di episodi, minore risposta al trattamento (specialmente al litio), maggiore uso di antidepressivi e maggiori caratteristiche psicotiche. Le ghiandole paratiroidi, che non sono sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisario, mostrano espressione ritmica di geni CLOCK. La secrezione di PTH, regolata da un orologio circadiano intrinseco, presenta un'acrofase durante il periodo di inattività. Il promotore del gene PTH contiene un E-box, bersaglio delle proteine dell'orologio circadiano BMAL1 e CLOCK. È stato osservato che la disritmia circadiana tipica del MEQ-E può portare a neuroinfiammazione cronica, che a sua volta contribuisce a uno squilibrio del calcio e a un peggioramento della sintomatologia del DB. Inoltre, i fibroblasti e i geni associati a PTH (come MafB, GATA3, FGFR1) sono implicati nel controllo della permeabilità della barriera ematoencefalica e nella risposta neuroinfiammatoria. Anche la vitamina D, considerata un "crono-ormone", regola il metabolismo del calcio e influenza il ritmo circadiano. Nel MEQ-E, i livelli di vitamina D risultano spesso alterati. Nonostante il dibattito sull'esatto ruolo causale

della vitamina D nella depressione, esistono prove del suo effetto sulla riduzione dello stress ossidativo, della neuroinfiammazione e sulla regolazione di neurotrasmettitori e neurotrofine. Queste evidenze supportano la sua implicazione nei disturbi affettivi. Infine, lo squilibrio del calcio può compromettere l'equilibrio tra glutammato e GABA, influenzando la segnalazione neuronale e il tono dell'umore. I risultati suggeriscono che il cronotipo MEQ-E possa rappresentare un marcatore fenotipico associato a una maggiore gravità del disturbo bipolare. Indagare il cronotipo e i relativi biomarcatori periferici, come i livelli di PTH e vitamina D, può contribuire a una migliore gestione clinica della malattia. La supplementazione di vitamina D nei pazienti con cronotipo serale potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica promettente per migliorare la prognosi nel sottotipo MEQ-E del disturbo bipolare[16].

3.3 Neuroplasticità

Il disturbo bipolare (DB) è associato a disfunzioni nei meccanismi di neuroplasticità, ovvero la capacità del sistema nervoso centrale di adattarsi e riorganizzarsi in risposta a stimoli endogeni ed esogeni. Nel DB sono state evidenziate alterazioni nella sintesi e nell'attività di fattori di crescita, in particolare del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), suggerendo che una compromissione della neuroplasticità possa contribuire alla predisposizione allo sviluppo del disturbo. Il BDNF, fortemente espresso nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, è una proteina essenziale per lo sviluppo e la sopravvivenza neuronale. È stato ipotizzato che i livelli periferici di BDNF riflettano quelli centrali, in quanto la proteina è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (BBB). Una riduzione dei livelli periferici di BDNF è stata correlata alla gravità dei sintomi depressivi e maniacali, nonché alle fasi più avanzate del DB. Pertanto, il BDNF periferico è stato proposto come potenziale biomarcatore sia dello stato clinico che della progressione del disturbo. Studi recenti hanno identificato cinque proteine candidate potenzialmente associate al DB-II: PRDX2, CA-1, FARSB, MMP9 e PCSK9. Tali proteine, fortemente coinvolte nei processi infiammatori e nelle alterazioni delle citochine, mostrano una buona capacità predittiva per la diagnosi di DB-II, evidenziando una promettente combinazione di biomarcatori. La disregolazione delle risposte infiammatorie mediate dalle citochine è emersa come un altro importante meccanismo patogenetico del DB. Diverse ricerche hanno riportato anomalie strutturali in aree cerebrali come la corteccia prefrontale, l'amigdala e lo striato, che promuovono processi di neuroinfiammazione e atrofia cerebrale progressiva. L'infiammazione è stata associata al peggioramento dei sintomi clinici. In particolare, durante le fasi maniacali e depressive sono stati osservati livelli elevati di TNF-α e CRP, i quali tendono a ridursi dopo il trattamento.

Inoltre, l'aumento dei livelli di IL-8 è stato associato a stati depressivi nel DB, proponendo le citochine come potenziali biomarcatori diagnostici e di stadiazione del disturbo.

FARSB e BDNF

Nei pazienti con DB-II, sono stati rilevati aumenti significativi dei livelli plasmatici della proteina FARSB e del BDNF rispetto ai controlli sani, con una correlazione positiva significativa tra i due marcatori in entrambi i gruppi. Alcuni studi hanno osservato una riduzione del BDNF nelle fasi tardive del DB, mentre altri, in particolare nelle fasi iniziali, hanno riscontrato un aumento, ipotizzando un meccanismo compensatorio precoce. È possibile che i livelli elevati di BDNF nei pazienti recentemente diagnosticati con DB-II rappresentino una risposta protettiva, simile a quanto osservato nei soggetti con familiarità per il disturbo. FARSB è un enzima appartenente alla famiglia delle aminoacil-tRNA sintetasi. Mutazioni del gene FARSB sono state associate a patologie neurologiche e sistemiche. La sua espressione aumenta nei neuroni del corno dorsale in seguito a lesioni periferiche, suggerendo un possibile ruolo di neurotrasmettitore in risposta a danni neuronali. Pertanto, l'aumento del BDNF potrebbe rappresentare una risposta adattativa all'incremento della FARSB. È stata inoltre rilevata una correlazione significativa tra i livelli di IL-8 e FARSB nei pazienti con DB-II. L'elevazione di IL-8 è stata associata a stati depressivi e a una ridotta connettività funzionale nel giro precentrale destro, supportando l'ipotesi del coinvolgimento dell'infiammazione nella patogenesi del DB-II.

CA-1 e IL-8

Nei pazienti con DB-II è stato riscontrato un aumento significativo dei livelli di CA-1 e IL-8 rispetto ai controlli. Tuttavia, la correlazione positiva tra CA-1 e IL-8 è risultata significativa solo nel gruppo DB-II. CA-1 è un enzima espresso principalmente nei globuli rossi, nei neutrofili e nell'epitelio intestinale, che catalizza l'interconversione tra acqua e anidride carbonica. In modelli animali, un aumento dell'espressione di CA-1 è stato associato a fenomeni di calcificazione e aumento della permeabilità vascolare cerebrale. Alcuni studi hanno rilevato una downregulation di CA-1 nel plasma di pazienti con BD durante episodi depressivi, mentre altri hanno osservato un aumento della sua espressione nel cervello di pazienti con disturbo depressivo maggiore. L'impiego di inibitori dell'anidrasi carbonica ha mostrato efficacia nel trattamento dei sintomi depressivi. La correlazione positiva tra CA-1 e IL-8 suggerisce il coinvolgimento della CA-1 nei meccanismi infiammatori del DB-II. Ulteriori correlazioni significative sono state osservate tra FARSB e BDNF, FARSB e IL-8, CA-1 e TNF-α, e tra MMP9 e CRP nei soggetti di controllo. Tali risultati rafforzano l'ipotesi che i meccanismi infiammatori e neurodegenerativi costituiscano elementi centrali nella patogenesi

del DB-II. Infine, i dati supportano la validità biologica del modello diagnostico basato sulla combinazione delle cinque proteine candidate, offrendo un potenziale strumento per l'identificazione precoce e l'inquadramento clinico del disturbo bipolare di tipo II[17].

CAPITOLO IV

4. Fattori ormonali, metabolismo, comorbidità al DB

Gli ormoni tiroidei sono strettamente associati alla regolazione del tono dell'umore, e le disfunzioni tiroidee risultano essere comuni nei pazienti affetti da disturbo bipolare (DB). Alterazioni nei livelli di triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) possono influenzare l'insorgenza e la gravità sia degli episodi maniacali che di quelli depressivi. In alcuni casi, le terapie ormonali a base di ormoni tiroidei vengono impiegate in combinazione con i trattamenti convenzionali, in particolare nei pazienti farmacoresistenti. Anche il cortisolo, noto come "ormone dello stress", gioca un ruolo rilevante nel DB. È stata osservata un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), con una risposta esagerata al cortisolo e un incremento marcato dei suoi livelli durante le fasi maniacali e depressive. Questo squilibrio ormonale contribuisce significativamente all'alterazione del tono dell'umore, aggravando la disregolazione del cortisolo nelle diverse fasi del disturbo.

4.1 Ormoni tiroidei

La ghiandola pituitaria, spesso definita "ghiandola endocrina maestra", produce una vasta gamma di ormoni che regolano la crescita, lo sviluppo e il funzionamento di numerosi tessuti bersaglio. L'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), secreto dall'ipotalamo, stimola la produzione dell'ormone tireostimolante (TSH) da parte dell'ipofisi anteriore. Il TSH, a sua volta, agisce sulla ghiandola tiroidea inducendo la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), i quali svolgono un ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo e della crescita. Questo asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) funziona attraverso un meccanismo di feedback negativo: concentrazioni elevate di T3 e T4 inibiscono la secrezione di TRH a livello ipotalamico e sopprimono la produzione di TSH da parte dell'ipofisi anteriore. Viceversa, quando i livelli di ormoni tiroidei sono bassi, questa inibizione viene meno, determinando un incremento della secrezione di TRH e TSH. Le alterazioni di questo meccanismo di autoregolazione possono portare a uno squilibrio ormonale. In particolare, un'eccessiva produzione di ormoni tiroidei può essere causata da autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH, che inducono un'iperstimolazione della tiroide e un conseguente aumento patologico del metabolismo, come illustrato nella figura 14. L'ipertiroidismo si manifesta clinicamente con sintomi quali palpitazioni, perdita di peso, intolleranza al calore, tremori fini e disturbi dell'umore come irritabilità e insonnia.

L’ipotiroidismo, al contrario, è associato ad aumento di peso, intolleranza al freddo, sonnolenza, compromissione delle funzioni cognitive e umore depresso, a causa della carenza di ormoni tiroidei. Il trattamento di entrambe le condizioni mira al ripristino dell’eutiroidismo. L’ipertiroidismo può essere gestito farmacologicamente tramite farmaci antitiroidei come propiltiouracile e metimazolo. Nei casi di ipertiroidismo recidivante, si può ricorrere a trattamenti definitivi come la tiroidectomia o l’ablazione con iodio radioattivo, seguiti da terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. L’ipotiroidismo è generalmente trattato mediante la somministrazione di levotiroxina (T4 sintetico), eventualmente associata a liotironina (T3 sintetico)[3].

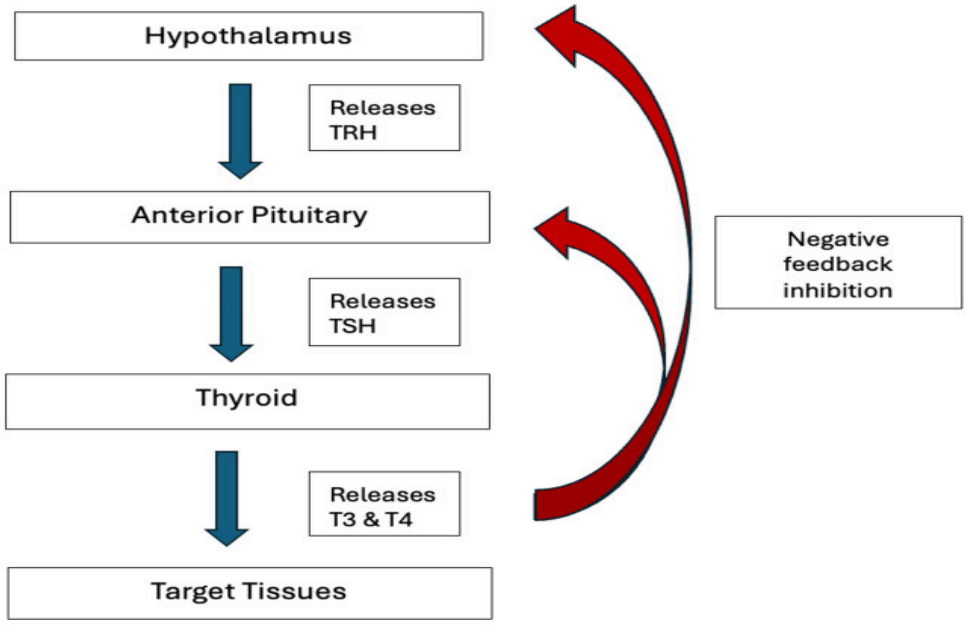


Figura 14. Asse ipotalamo ipofisi tiroide influenzato da TRH, TSH, T3 e T4

La funzione tiroidea svolge un ruolo essenziale nella regolazione dell’umore, poiché alterazioni dei livelli ormonali possono influenzare profondamente sia la sfera affettiva sia quella cognitiva. Gli ormoni tiroidei T3 e T4 influenzano la sintesi, il rilascio e il metabolismo di diversi neurotrasmettitori chiave, tra cui noradrenalina (NA), dopamina (DA) e serotonina (5-HT). Le alterazioni di questi ormoni possono perturbare l’equilibrio neurochimico, favorendo la disregolazione dell’umore. T3 e T4 modulano la disponibilità del triptofano e influenzano l’attività enzimatica di tirosina idrossilasi, un enzima cruciale nella sintesi della dopamina. Regolano inoltre l’espressione e la funzione dei trasportatori sinaptici per 5-HT, DA e NA, modificandone le concentrazioni e la segnalazione sinaptica. Le disfunzioni tiroidee possono

alterare la densità e l'affinità dei recettori neurotrasmettitoriali, con ricadute sulla trasmissione chimica e sulle risposte fisiologiche ad essa associate. Oltre alla modulazione dei neurotrasmettitori, gli ormoni tiroidei sono determinanti per lo sviluppo e la funzionalità cerebrale. I loro recettori sono ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale, in particolare nella corteccia prefrontale, nell'amigdala e nell'ippocampo. Tali ormoni influenzano anche la neuroplasticità, ovvero la capacità del cervello di riorganizzarsi in risposta a stimoli endogeni o esogeni. La loro disregolazione può quindi compromettere le capacità cognitive, l'elaborazione delle emozioni e la regolazione dell'umore, contribuendo alla gravità del disturbo bipolare (DB). Numerosi studi supportano una relazione bidirezionale tra disfunzioni tiroidee e DB. In particolare, è stato osservato che circa il 15,3% dei pazienti con DB trattati con litio sviluppa ipotiroidismo, con una correlazione diretta tra durata del trattamento e rischio tiroideo. Questo sottolinea la necessità di un monitoraggio costante della funzione tiroidea nei pazienti con BD, specialmente durante la terapia con litio. Altri studi hanno rilevato una maggiore presenza di anticorpi antitiroidei (TPO-Ab) nei pazienti con DB, suggerendo una predisposizione all'autoimmunità tiroidea nella prole di individui affetti. Il trattamento con antipsicotici, stabilizzatori dell'umore e farmaci immunomodulatori ha mostrato effetti benefici sia sui sintomi psichiatrici che sulla normalizzazione della funzione tiroidea e sulla riduzione dei livelli anticorpali. Un'analisi sistematica ha evidenziato un aumento della prevalenza di autoanticorpi tiroidei nei pazienti con depressione bipolare rispetto alla popolazione generale, consolidando l'ipotesi che la disfunzione tiroidea rappresenti un fattore di rischio nello sviluppo del disturbo. Altri dati, provenienti dallo Study of Health in Pomerania, hanno mostrato un'associazione tra ipotiroidismo e punteggi più elevati nella Beck Depression Inventory (BDI), oltre a una correlazione positiva tra ipertiroidismo e disturbo depressivo maggiore (MDD). L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) condivide connessioni neurochimiche con le vie dopaminergiche e noradrenergiche, attraverso il comune precursore tirosina. Questo suggerisce una convergenza funzionale e strutturale tra ormoni e neurotrasmettitori, sottolineando l'importanza di un loro equilibrio per la regolazione dell'umore. L'analisi post-mortem di cervelli di soggetti con BD ha mostrato alterazioni nei metaboliti della serotonina e della dopamina, coerenti con la presentazione clinica del disturbo. Ulteriori ricerche hanno indagato gli effetti delle alterazioni tiroidee sul liquido cerebrospinale (CSF), evidenziando una correlazione negativa tra i livelli di TSH/T3 e quelli di HVA e 5-HIAA. Le infusioni di ormoni tiroidei nei roditori hanno aumentato le concentrazioni cerebrali di serotonina e i suoi metaboliti, suggerendo una modulazione a livello recettoriale e sinaptico.

Alcuni studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con BD presentano un rischio 2,5 volte maggiore di disfunzione tiroidea rispetto alla popolazione generale. Sebbene l'uso dell'ormone tiroideo come monoterapia abbia mostrato risultati limitati, l'aggiunta di L-tiroxina (L-T4) in dosaggi sovrafisiologici al trattamento antidepressivo ha portato a un miglioramento dei sintomi depressivi e del metabolismo cerebrale, documentato attraverso neuroimaging funzionale (PET). Studi di Bauer e colleghi, condotti tra il 2005 e il 2015, hanno mostrato una riduzione significativa dei punteggi della depressione nei pazienti trattati con L-T4 ad alte dosi, con risultati migliori rispetto al placebo. Parallelamente, è emersa una stretta relazione tra l'asse HPT e l'asse dello stress (ipotalamo-ipofisi-surrene, HPA). Lo stress attiva il rilascio di cortisolo, che inibisce la secrezione di TRH e TSH e riduce la conversione periferica di T4 in T3. Questo può esacerbare i sintomi depressivi e contribuire alla disregolazione dell'umore in pazienti con BD. Diversi studi hanno riscontrato un incremento significativo del cortisolo e dell'ACTH nei pazienti con BD, soprattutto durante le fasi maniacali o depressive. Inoltre, pazienti con sindrome di Cushing mostrano un'elevata incidenza di sintomi affettivi, rafforzando il legame tra ipercortisolismo e disturbi dell'umore. La tiroidite autoimmune è stata oggetto di studio in gemelli monozigoti e dizigoti con BD. L'aumentata presenza di TPO-Ab nei gemelli discordanti suggerisce un possibile endofenotipo genetico che predispone allo sviluppo del disturbo. Inoltre, la prole femminile di genitori con BD mostra una maggiore prevalenza di TPO-Ab, indicando una vulnerabilità genetica all'autoimmunità tiroidea, anche in assenza di sintomatologia psichiatrica manifesta. Infine, l'attivazione dell'infiammazione centrale e periferica è stata associata a cambiamenti strutturali cerebrali, quali riduzione della materia grigia prefrontale e limbica, iperattività dell'amigdala e alterazioni nella trasmissione glutammatergica e NMDA. In questo contesto, il litio ha mostrato proprietà neuroprotettive, mentre altri antipsicotici sono stati associati a danno ossidativo e perdita astrocitaria[3].

4.2 Cortisolo e stress

Il disturbo bipolare (DB) è caratterizzato da fluttuazioni dell'umore che si manifestano nel corso di mesi o anni ed è frequentemente associato a livelli elevati di cortisolo. L'aumento cronico del cortisolo può a sua volta contribuire a innescare e mantenere gli sbalzi d'umore tipici del disturbo. Studi recenti hanno combinato l'analisi del cortisolo accumulato nei capelli nel tempo con la valutazione longitudinale dell'umore, integrando questi dati in modelli matematici per identificare un possibile legame meccanicistico tra il cortisolo e le dinamiche temporali dell'umore nel DB. Tale approccio si basa sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il sistema fisiologico centrale coinvolto nel disturbo, che regola la secrezione del cortisolo,

noto come “ormone dello stress”. Il cortisolo è prodotto dalla corteccia surrenale in risposta all’ormone adrenocorticotropo (ACTH), rilasciato dall’ipofisi sotto stimolazione dell’ormone di rilascio della corticotropina (CRH) da parte dell’ipotalamo. Il cortisolo esercita effetti estesi sul metabolismo e sulla cognizione e interagisce con numerosi recettori localizzati in aree cerebrali chiave, come la corteccia prefrontale e l’ippocampo. Gli effetti neurofisiologici del cortisolo variano a seconda della natura dello stress: se acuto, può svolgere una funzione adattativa; se cronico, i livelli persistentemente elevati risultano generalmente dannosi, contribuendo a disfunzioni neurologiche e sistemiche (come illustrato in figura 15).

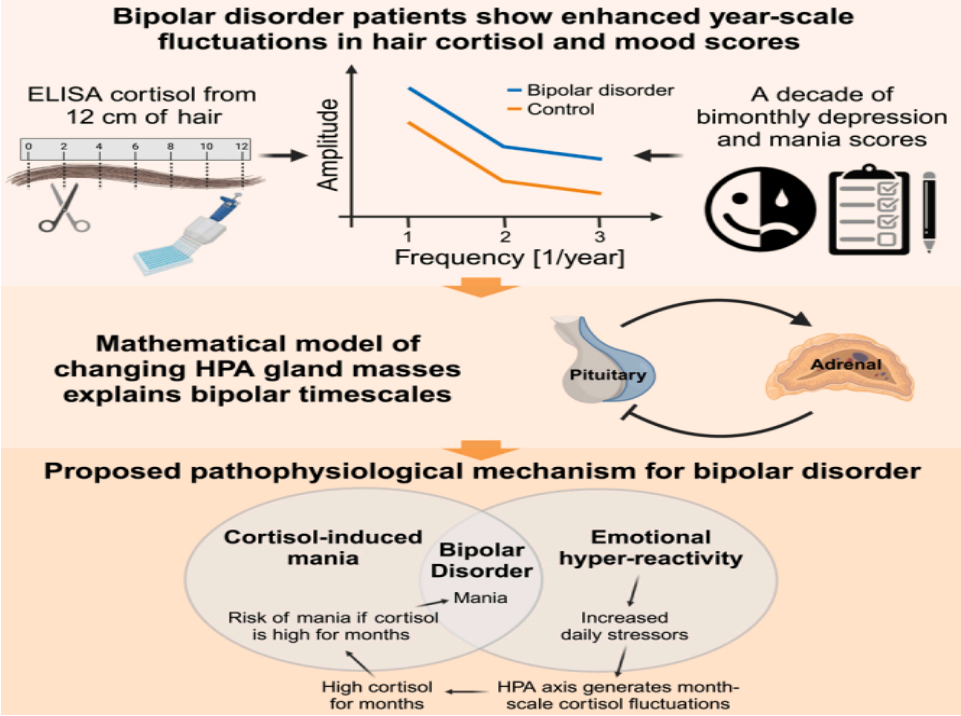


Figura 15. Correlazione cortisolo DB in tre anni.

Questi risultati suggeriscono un possibile meccanismo patogenetico del disturbo bipolare (DB), in cui un’elevata reattività emotiva stimola l’attività a lungo termine dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), generando fluttuazioni del cortisolo su scala temporale prolungata (mesi). Tali oscillazioni ormonali possono innescare episodi dell’umore indotti dal cortisolo, contribuendo al carattere ciclico della malattia. I recenti progressi nella modellazione matematica indicano che le ghiandole coinvolte nell’asse HPA—i corticotropi ipofisari e la corteccia surrenale—possono andare incontro a modificazioni strutturali (crescita o riduzione) nel corso di mesi, generando alterazioni prolungate nella secrezione di cortisolo. Tali cambiamenti di massa ghiandolare sono dovuti al fatto che gli ormoni CRH e ACTH agiscono

come fattori di crescita per le cellule secretorie dell'ipofisi e della corteccia surrenale. La tempistica di questi adattamenti è determinata dal turnover cellulare delle ghiandole, che avviene in genere nell'arco di 1–2 mesi. Numerosi studi hanno evidenziato che i livelli medi di cortisolo nel siero, nella saliva e nei capelli risultano circa due volte più elevati nei pazienti con DB rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, i pazienti bipolari mostrano una disregolazione dell'asse HPA, rilevabile attraverso la ridotta soppressione del cortisolo nel test al desametasone e l'alterazione delle dimensioni della ghiandola pituitaria. Il cortisolo elevato non è soltanto una caratteristica del DB, ma può anche rappresentare una causa diretta di sintomi dell'umore simili a quelli del disturbo. I soggetti trattati con glucocorticoidi, analoghi sintetici del cortisolo, presentano un rischio aumentato di sviluppare sintomi maniacali o depressivi, in modo dose-dipendente. Questo rischio è ulteriormente accresciuto in individui con una pregressa instabilità dell'umore. Analogamente, nella sindrome di Cushing—caratterizzata da ipercortisolismo endogeno dovuto a tumori secernenti ACTH o cortisolo—circa il 30% dei pazienti sperimenta episodi maniacali o ipomaniacali, mentre il 50–60% manifesta depressione. In uno studio, 20 pazienti su 30 con sindrome di Cushing hanno soddisfatto i criteri per un episodio depressivo maggiore e otto di essi hanno riportato anche episodi maniacali o ipomaniacali. Ulteriori evidenze indicano il coinvolgimento dell'asse HPA nella fisiopatologia del DB: gli episodi iniziali del disturbo sono spesso innescati da eventi stressanti, e i familiari non affetti di pazienti bipolari mostrano una disfunzione dell'asse HPA, probabilmente legata a fattori ambientali, come il trauma infantile, piuttosto che a una predisposizione genetica diretta. Tuttavia, nonostante il DB sia fortemente associato a disfunzioni del cortisolo, le dinamiche del cortisolo nel corso di lunghi periodi (da mesi a un anno) restano poco caratterizzate, in quanto la maggior parte degli studi si è basata su misurazioni puntuali o limitate nel tempo. Per rispondere a questa lacuna, è stato condotto uno studio che ha utilizzato la misurazione del cortisolo nei capelli per valutare i livelli ormonali su base mensile, lungo un periodo di 12 mesi, in una coorte di pazienti con DB e un gruppo di controllo. I dati ottenuti sono stati confrontati con le variazioni dell'umore rilevate nello stesso arco temporale, e analizzati mediante un modello matematico basato sulla massa ghiandolare dell'asse HPA. I risultati hanno mostrato che i livelli longitudinali di cortisolo nei capelli dei partecipanti con DB erano significativamente più elevati rispetto ai controlli, come evidenziato in figura 19. In particolare, in sei segmenti consecutivi di capelli da 2 cm ciascuno (per un totale di 12 cm, rappresentanti circa un anno), i valori mediani di cortisolo nei pazienti con DB erano sistematicamente circa il doppio rispetto a quelli del gruppo di controllo. I segmenti più vicini al cuoio capelluto mostravano valori progressivamente crescenti (1,7 – 2,0), indicando

un aumento cronico e prolungato del cortisolo nei pazienti bipolari (figura 16). Questi dati confermano l'ipotesi di una relazione tra la disregolazione dell'asse HPA, l'alterata dinamica del cortisolo e l'andamento ciclico del disturbo bipolare. La misurazione longitudinale del cortisolo tramite analisi dei capelli rappresenta dunque uno strumento promettente per comprendere meglio i meccanismi biologici alla base del disturbo e per sviluppare potenziali biomarcatori predittivi.

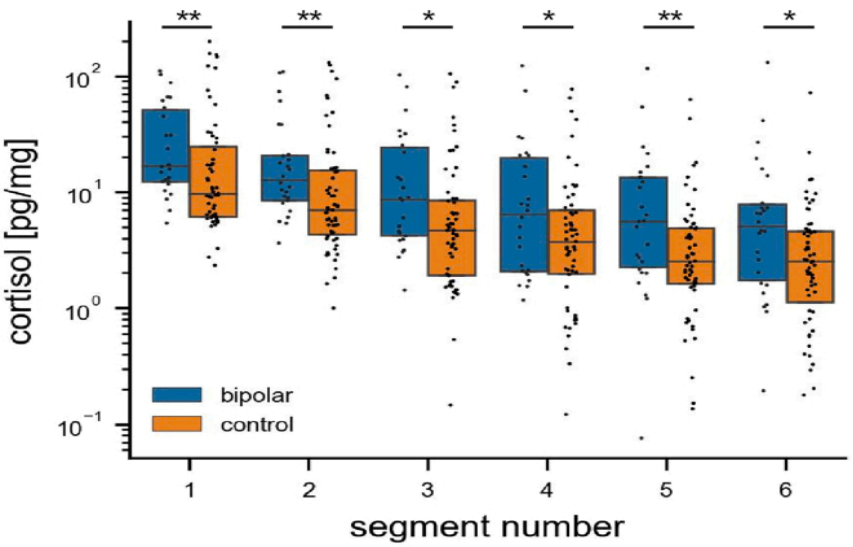


Figura 16. Concentrazione di cortisolo in DB confrontato con gruppo controllo.

Questi dati dimostrano che i partecipanti con disturbo bipolare (DB) presentano fluttuazioni—picchi e cali—nei livelli di cortisolo significativamente più marcate rispetto al gruppo di controllo. Come illustrato in figura 17, le dinamiche del cortisolo e dell'umore, misurate nei capelli dei soggetti con DB, mostrano distribuzioni di frequenza simili: su una scala temporale annuale, predominano le basse frequenze, caratterizzate da un'ampiezza maggiore rispetto a quelle rilevate su scala mensile.

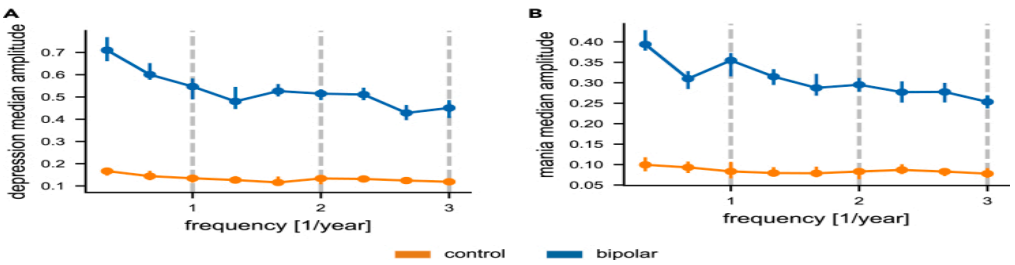


Figura 17. Spettri di frequenza delle scale d'umore da una coorte di individui con DB mostrano fluttuazioni della scala dell'anno.

Come illustrato nella figura 18, viene schematizzato il circuito dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) con l'inclusione della dinamica di massa ghiandolare. Le frecce rosse rappresentano l'azione dei fattori di crescita ormonali sulle cellule ipofisarie secernenti ACTH e sulla corteccia surrenale. Sulla base dei risultati attuali, si ipotizza un meccanismo che spiega le scale temporali degli episodi dell'umore nel disturbo bipolare (DB), fondato sulla dinamica dell'asse HPA. Questo modello si basa su decenni di ricerche che evidenziano il ruolo dell'asse HPA nella fisiopatologia del DB. L'elemento innovativo del meccanismo proposto risiede nella capacità dell'asse HPA di generare fluttuazioni nei livelli di cortisolo su una scala temporale di diversi mesi, a seguito delle variazioni della massa funzionale delle ghiandole coinvolte.

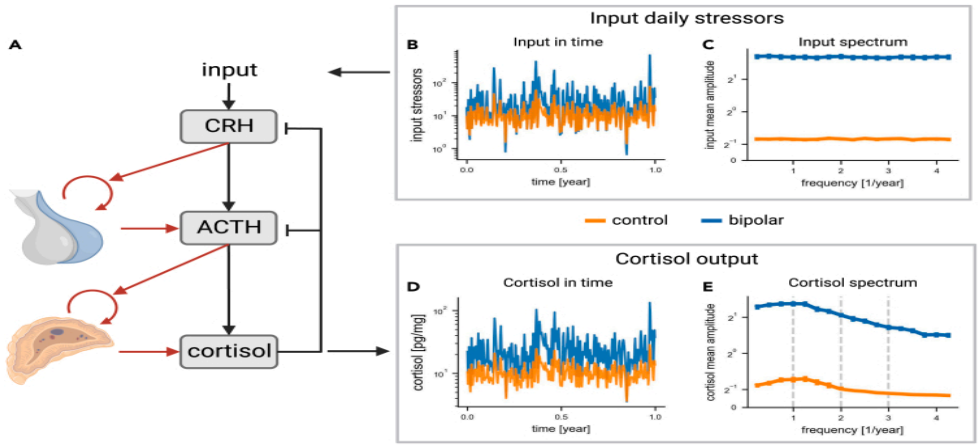


Figura 18. Il modello HPA con cambiamenti di massa della ghiandola prevede fluttuazioni avanzate su base annua in DB in accordo con le misurazioni sperimentali

Il meccanismo proposto suggerisce che gli individui suscettibili al disturbo bipolare (DB) presentino due tratti neurobiologici distintivi, come rappresentato in figura 19: una suscettibilità alla mania indotta da alti livelli di cortisolo prolungati nel tempo (settimane/mesi) e una marcata reattività emotiva, che si traduce in risposte ipotalamiche amplificate agli eventi di vita stressanti rispetto alla popolazione generale. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) amplifica questi segnali ipotalamici potenziati, generando fluttuazioni del cortisolo su scala mensile che, nei soggetti predisposti, possono innescare episodi maniacali o depressivi. Pertanto, la DB potrebbe emergere in soggetti che presentano contemporaneamente una predisposizione agli episodi dell'umore indotti dal cortisolo e un'iperreattività emotiva, capace di produrre stimoli HPA fluttuanti nell'arco di ore e giorni. Tali fluttuazioni, a loro volta, vengono convertite dall'asse HPA in variazioni su scala temporale di mesi attraverso i cambiamenti progressivi della massa ghiandolare. L'esposizione a livelli di cortisolo elevati e prolungati aumenta così la probabilità di insorgenza di episodi affettivi. Uno studio ha

evidenziato il rischio di sviluppare mania in una vasta coorte (n = 372.696) esposta a glucocorticoidi, con 89.298 anni complessivi di esposizione, rispetto a una popolazione di controllo. Il livello basale normale di cortisolo è stimabile come equivalente a circa 5 mg di prednisone. I risultati hanno mostrato che il rischio di sviluppare depressione era doppio e quello di sviluppare mania da quattro a cinque volte maggiore nei soggetti trattati con glucocorticoidi rispetto a quelli non esposti, evidenziando una chiara dipendenza dose-risposta. Come mostrato in figura 19B, l'effetto si manifesta in modo significativo oltre la soglia dei 40 mg di prednisone, equivalenti a circa otto volte i livelli fisiologici di cortisolo. Un pattern analogo è osservabile nella sindrome di Cushing, caratterizzata da ipercortisolismo endogeno dovuto a neoplasie endocrine. In questo contesto, il 30% dei pazienti presenta episodi maniacali o ipomaniacali, mentre il 50–60% manifesta episodi depressivi. In entrambe le condizioni (sindrome di Cushing e trattamento con glucocorticoidi), la mania tende a precedere la depressione. Il modello ipotizzato implica anche la presenza di condizioni predisponenti che sostengono un'eccessiva produzione di cortisolo prolungata, tra cui l'iperreattività emotiva, definita come una risposta ipotalamica esagerata a stimoli emotivi quotidiani. Questo tratto è frequentemente riscontrato nei pazienti con DB. Inoltre, la disregolazione dei ritmi circadiani, evidenziata da alterazioni nella secrezione di melatonina, rappresenta un ulteriore fattore che può influenzare l'attività dell'asse HPA. Entrambe queste variabili agiscono su una scala temporale più rapida (ore-giorni), ma possono innescare modificazioni a lungo termine del cortisolo grazie alla peculiare capacità dell'asse HPA di integrare tali input nel tempo. Alla base di questo meccanismo vi è la capacità dell'asse HPA di generare fluttuazioni del cortisolo su scala temporale di mesi, mediata dalla crescita o riduzione delle masse funzionali ipofisarie e surrenali, il cui turnover cellulare avviene in circa 1–2 mesi. Questo consente all'asse di trasformare segnali acuti e intermittenti in risposte endocrine prolungate, contribuendo a stabilizzare o destabilizzare il tono dell'umore nel lungo periodo. Le misurazioni longitudinali del cortisolo nei capelli hanno evidenziato che i soggetti con DB presentano valori cronicamente elevati rispetto ai controlli, con ampiezze delle oscillazioni più marcate. La conseguente esposizione prolungata a livelli elevati di cortisolo aumenta la probabilità di attivazione di episodi affettivi nei soggetti suscettibili. Considerando che la prevalenza del DB nella popolazione generale è di circa il 3%, si ipotizza che questa possa corrispondere all'intersezione tra i due tratti neurobiologici descritti. Se la suscettibilità alla mania indotta da cortisolo caratterizza circa il 30% della popolazione (come suggerito dalla prevalenza nella sindrome di Cushing) e l'iperreattività emotiva è presente in almeno il 10%, la co-occorrenza

di entrambi, assumendo l'indipendenza statistica, potrebbe spiegare la prevalenza osservata del disturbo bipolare.

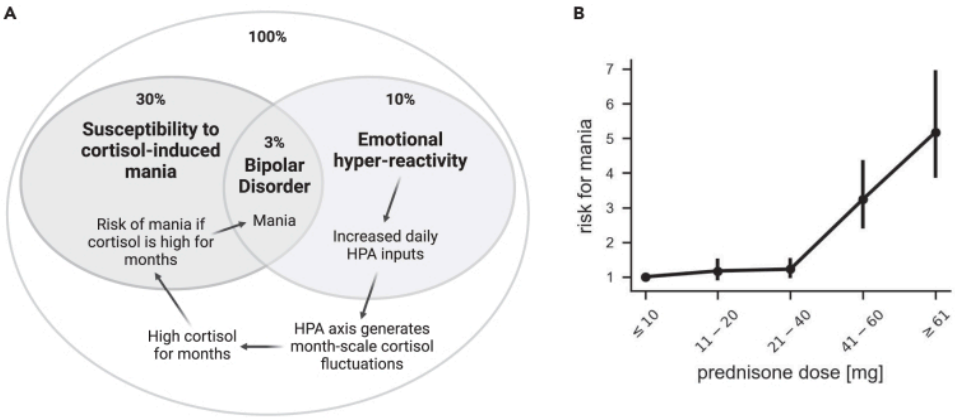


Figura 19. Correlazione cortisolo rischio mania in DB

L'obiettivo dell'approccio longitudinale nelle misurazioni del cortisolo risiede nella sua capacità di fornire informazioni più complete sulla natura complessa e dinamica del disturbo bipolare (DB). Gli studi basati su singoli punti temporali possono identificare differenze medie tra gruppi, come ad esempio la concentrazione media di cortisolo più elevata nei pazienti con DB rispetto ai controlli. Tuttavia, essi non sono in grado di esplorare dinamiche su scala temporale più ampia, come le fluttuazioni mensili o annuali dei livelli di cortisolo. I dati attuali indicano che tali oscillazioni sono significativamente più marcate nei soggetti con DB rispetto alla popolazione generale. Il cortisolo è un mediatore ben consolidato, sia correlato che causale, del disturbo depressivo maggiore (MDD). L'applicazione del modello matematico della massa ghiandolare dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) ha permesso di descrivere il MDD come una condizione di bistabilità: il passaggio da uno stato di equilibrio fisiologico a uno depressivo risulta più facilmente innescabile rispetto all'uscita da quest'ultimo. Il modello giustifica la latenza di settimane nella risposta ai trattamenti e suggerisce un fenomeno di isteresi nell'attivazione dell'asse HPA. Un'ulteriore evoluzione di questo approccio potrebbe connettere il modello della DB — basato su oscillazioni lente legate alla crescita delle ghiandole HPA — con quello del MDD, basato su un'interazione bistabile tra asse HPA e inibizione cerebrale. Nonostante il potenziale, lo studio longitudinale basato sull'analisi del cortisolo nei capelli non ha incluso partecipanti con punteggi elevati per la mania, impedendo quindi di stabilire un'associazione diretta tra le fluttuazioni del cortisolo e gli episodi maniacali. Tuttavia, è emerso che i profili temporali delle scale di depressione e mania condividono caratteristiche simili nello spettro di Fourier, suggerendo andamenti ritmici comuni. Ricerche

future dovrebbero prevedere la raccolta ripetuta di segmenti di capelli più corti insieme a scale dell'umore, per consentire una valutazione temporale della correlazione tra cortisolo e fluttuazioni affettive a livello individuale. Le fluttuazioni mensili del cortisolo potrebbero rappresentare, in alcuni soggetti con DB, un potenziale meccanismo fisiopatologico sottostante alla ciclicità del disturbo. Affinché tale meccanismo sia rilevante, devono coesistere due condizioni:

- iperreattività emotiva: il soggetto deve essere più sensibile agli stimoli stressanti quotidiani rispetto alla popolazione generale, condizione che si manifesta come un input ipotalamico amplificato verso l'asse HPA. Tali segnali portano a oscillazioni lente nella massa delle ghiandole HPA, con conseguenti variazioni mensili nella secrezione di cortisolo;
- suscettibilità agli episodi affettivi indotti dal cortisolo: tale predisposizione è analoga a quanto osservato nella sindrome di Cushing o nei soggetti trattati con glucocorticoidi, nei quali è documentata l'insorgenza di sintomi affettivi.

Per i pazienti che soddisfano entrambe le condizioni, interventi terapeutici mirati alla riduzione del cortisolo e delle sue fluttuazioni rappresentano una potenziale strategia clinica. Ulteriori meccanismi fisiopatologici che potrebbero contribuire alle fluttuazioni a lungo termine includono modificazioni epigenetiche (es. metilazione del DNA, acetilazione istonica), che operano su scale temporali simili e possono modulare l'espressione genica e la suscettibilità agli episodi dell'umore. Un'altra ipotesi è che l'input ipotalamico nei soggetti con DB sia semplicemente maggiore rispetto ai controlli. In alternativa, potrebbero essere coinvolti parametri alterati dell'asse HPA, come suggerito da studi sulla metilazione del gene GR, che codifica per il recettore glucocorticoide, già implicato nel MDD. Va sottolineato, tuttavia, che le varianti genetiche comuni spiegano solo una piccola percentuale del rischio ereditario per il DB, e attualmente non sono state identificate varianti legate all'asse HPA in grado di giustificare una quota rilevante del rischio genetico. È interessante notare che anche condizioni caratterizzate da ridotti livelli di cortisolo, come il disturbo da stress post-traumatico, il dolore cronico e le sindromi da affaticamento, sono associate a sintomi depressivi. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei soggetti traumatizzati nell'infanzia, suggerendo una programmazione neuroendocrina precoce. Studi futuri potrebbero quindi estendere il modello dell'asse HPA anche a condizioni di ipocortisolismo. È noto che l'asse HPA può interagire con altri sistemi endocrini, in particolare quello tiroideo. L'ipotiroidismo può ridurre la degradazione del cortisolo, contribuendo così a un aumento dei suoi livelli circolanti. Tuttavia,

secondo il modello matematico della massa ghiandolare, il livello di cortisolo su scala mensile dipende maggiormente dagli input stressogeni piuttosto che dalla velocità di degradazione dell'ormone. Il modello HPA utilizzato si è dimostrato efficace in diversi contesti applicativi: stagionalità ormonale, dipendenza, recupero dallo stress cronico e variazioni fisiologiche nei controlli sani, rendendolo un valido strumento per la descrizione della dinamica lenta dell'asse. In sintesi, i dati longitudinali sul cortisolo nei capelli di soggetti con DB rivelano frequenze dominanti basse, con uno spettro analogo osservato nelle fluttuazioni dell'umore. Questa coerenza è coerentemente spiegata dal modello matematico, che attribuisce tali fluttuazioni alla crescita e al restringimento progressivo della massa funzionale delle ghiandole HPA. Nel complesso, si evidenzia una convergenza tra fisiologia dell'asse HPA, dinamiche del cortisolo e andamenti dell'umore, suggerendo un possibile meccanismo per la ciclicità del DB fondato sull'amplificazione, da parte dell'asse HPA, di segnali giornalieri potenziati nei soggetti predisposti[4].

4.3 Comorbidità

Il disturbo bipolare (DB) è una patologia psichiatrica che può manifestarsi lungo tutto l'arco della vita, dall'infanzia alla senilità. Tra le comorbidità più rilevanti associate al DB, l'ideazione suicidaria e gli episodi di autolesionismo rappresentano un punto centrale per la comprensione e la gestione clinica del disturbo. In età pediatrica, il DB è considerato un disturbo cronico e altamente invalidante, spesso associato a un elevato rischio di autolesionismo deliberato (DSH), che include sia comportamenti non suicidari (NSSI) sia tentativi di suicidio. Secondo uno studio, il 31% dei pazienti pediatrici con DB ha riportato comportamenti NSSI nell'anno precedente, mentre un altro studio ha evidenziato una prevalenza del 34% per i bambini e del 37% per gli adolescenti per tutta la vita. Il DSH rappresenta un importante fattore di rischio per la morte per suicidio nei soggetti con DB. Una metanalisi ha identificato un rischio significativamente aumentato di suicidio nei soggetti di sesso maschile, con una storia di tentativi di suicidio e che manifestavano disperazione all'ingresso ospedaliero, tra individui con DB di età pari o superiore ai 16 anni. Il rischio suicidario risulta elevato anche tra gli adolescenti con DB. Studi condotti su giovani deceduti per suicidio hanno riscontrato una correlazione tra DB adolescenziale e aumento del rischio di suicidio. Due importanti studi hanno riportato che il 3% dei pazienti con DB tipo I è deceduto per suicidio entro cinque anni dal ricovero, mentre il 25% degli adolescenti ospedalizzati con diagnosi di DB è deceduto per suicidio entro dieci anni dalla diagnosi. La letteratura pediatrica suggerisce che il rischio di DSH è influenzato da molteplici fattori. Tra i più frequentemente

riscontrati vi sono: storia di precedenti episodi di DSH e ideazione suicidaria, forme più gravi di DB, episodi misti, sintomi depressivi intensi, psicosi, comorbidità psichiatriche (in particolare disturbi d'ansia e disturbi da uso di sostanze) e storia di abuso. Tra i fattori protettivi si annovera l'accesso a trattamenti psichiatrici basati sull'evidenza. L'ipotesi clinica è che il DSH sia maggiormente associato al sesso femminile, all'età avanzata, alla storia pregressa di autolesionismo, alla presenza di comorbidità (soprattutto ansia, abuso di sostanze) e a pregresse esperienze traumatiche. Comprendere i fattori di rischio e identificare i periodi di maggiore vulnerabilità nei giovani con DB è essenziale per pianificare interventi precoci e strategie mirate di prevenzione del suicidio. Durante il periodo di follow-up, il DSH è stato riscontrato nel 6,0% dei giovani (n=1.517). Il tasso grezzo di incidenza era di 23,4 per 1.000 persone-anno. La curva di incidenza cumulativa ha mostrato un netto aumento del rischio subito dopo la diagnosi di un nuovo episodio bipolare, con un successivo rallentamento della crescita. Il rischio di DSH risultava massimo nei primi tre mesi, con un'incidenza dell'1,8%, per poi crescere al 2,5% a sei mesi e al 3,6% a un anno. I metodi più comuni di DSH includevano l'avvelenamento (57,9%), il taglio (19,7%) e altri metodi o sconosciuti (32,6%). Il 43,2% dei giovani ha ricevuto assistenza al pronto soccorso come livello massimo di trattamento al momento del primo episodio DSH, mentre il 38,8% è stato ricoverato e il 18% ha ricevuto solo cure ambulatoriali. Lo studio mirava a individuare i fattori di rischio associati al DSH in giovani con esordio di DB. In un'ampia coorte statale di pazienti Medicaid, il rischio più elevato si concentrava nei primi tre mesi dopo la diagnosi. Rispetto alla popolazione generale dell'Ohio, i giovani con DB mostravano un rischio di morte per suicidio 3,86 volte superiore e un rischio di mortalità per tutte le cause 2,66 volte maggiore. L'aumento del rischio suicidario era più marcato nelle femmine, mentre quello per mortalità generale era maggiore nei maschi. Il fattore predittivo più forte per il DSH risultava essere un precedente episodio di DSH. L'associazione era più rilevante nei primi tre mesi dalla diagnosi, con un rischio 19 volte superiore rispetto a chi non aveva precedenti. Tale rischio si riduceva a 2,5 volte nei tre mesi successivi e a 1,5 volte dopo sei mesi. Anche la precedente ideazione suicidaria era associata a un rischio quasi doppio di DSH. Studi precedenti hanno riportato che l'autolesionismo è spesso ripetuto. In una ricerca condotta su adolescenti europei, oltre la metà di coloro che si erano autolesi nell'ultimo anno avevano già vissuto episodi simili in passato. Un'indagine statunitense ha mostrato che il 16,6% degli adolescenti iscritti a Medicaid aveva ripetuto il DSH entro un anno dal primo episodio. Il rischio di suicidio, espresso come SMR a un anno, era pari a 46,0 per gli adolescenti Medicaid con almeno un episodio di DSH, rispetto alla popolazione generale degli Stati Uniti, evidenziando un forte legame tra precedente DSH e

suicidio. Tra i giovani con DB, la storia di DSH e di ideazione suicidaria rappresentano fattori fortemente predittivi di ulteriori episodi. Come atteso, le comorbidità psichiatriche si associavano significativamente al DSH. In particolare, disturbi d'ansia, disturbi della condotta, disturbo oppositivo provocatorio e disturbi da uso di sostanze aumentavano il rischio. Uno studio ha evidenziato che i giovani con DB e disturbi da uso di sostanze avevano una probabilità più alta di aver tentato il suicidio rispetto a coloro privi di tale comorbidità. È stata inoltre riscontrata una relazione tra disturbo di panico e comportamento suicidario. Infine, la presenza di comorbidità psichiatriche può aumentare la gravità dei sintomi e influenzare negativamente la risposta al trattamento, rendendo fondamentale una valutazione e un intervento clinico tempestivi e mirati. I giovani affetti da disturbo bipolare (DB) con ansia in comorbidità possono manifestare sintomi depressivi più gravi e una maggiore durata dei disturbi dell'umore. Inoltre, la coesistenza di disturbi da uso di alcol può essere un fattore predittivo di ricorrenza sindromica, mentre l'uso di sostanze psicoattive come cocaina, MDMA o amfetamine aumenta la probabilità di episodi depressivi ricorrenti e il rischio di comportamenti suicidari, a causa dell'incremento dell'impulsività e della compromissione del giudizio. I giovani con altri disturbi mentali concomitanti presentano un rischio maggiore di autolesionismo deliberato (DSH) anche a distanza di 6 o più mesi da un nuovo episodio di DB, indicando che la comorbidità psichiatrica rappresenta un fattore di rischio a lungo termine per il DSH. Considerati gli elevati tassi di comorbidità nei giovani con DB, l'identificazione precoce e la gestione appropriata di tali condizioni possono contribuire a ridurre il rischio di suicidio. La presenza di patologie mediche croniche è risultata associata a un aumento del rischio di DSH, in particolare nei primi 3 mesi successivi a un nuovo episodio di DB. La prevalenza di comorbidità mediche tra bambini e adolescenti con DB è significativa: circa il 75% presenta almeno una condizione medica associata, come obesità o diabete mellito di tipo 2, mentre tra il 25% e il 33% presenta due o più patologie. Le cause di questa alta incidenza possono includere effetti collaterali dei farmaci, stili di vita poco salutari, accesso limitato alle cure sanitarie, basso status socioeconomico, vulnerabilità biologica o una maggiore sorveglianza clinica dovuta a un'interazione frequente con il sistema sanitario. Nonostante la letteratura a riguardo sia ancora limitata, è stato ipotizzato che alcune patologie croniche possano aggravare il decorso clinico del DB, contribuendo così all'aumento del rischio di DSH. L'impatto negativo di queste condizioni sulla qualità della vita e sullo sviluppo psicosociale (es. rendimento scolastico, relazioni familiari e sociali) può incrementare direttamente il rischio di autolesionismo. È stato osservato che la presenza di più disturbi comporta un maggior disagio, disabilità e carico della malattia, che i giovani possono non essere in grado di gestire,

aumentando così il rischio di comportamenti suicidari. A prescindere dall'eziologia, questi dati evidenziano l'importanza di trattare sia le condizioni mentali sia quelle fisiche, soprattutto nel periodo immediatamente successivo a un nuovo episodio bipolare. È fondamentale che la terapia per il DB miri anche a ridurre il rischio di sviluppo o aggravamento di comorbidità mediche. Ad esempio, gli stabilizzatori dell'umore possono determinare effetti metabolici che aumentano il rischio di malattie croniche, e per questo motivo è necessario un monitoraggio attento. Il trattamento dovrebbe tenere conto anche dell'impatto delle condizioni croniche sull'autostima e sugli esiti legati alla salute mentale. Un risultato rilevante emerso da alcuni studi è l'effetto protettivo delle ospedalizzazioni psichiatriche precedenti sul rischio di DSH nei giovani con DB, in particolare nei primi 3 mesi dopo un nuovo episodio. Poiché l'ospedalizzazione rappresenta un intervento centrale per i giovani a rischio suicidario, questo dato suggerisce che alcuni aspetti delle cure ospedaliere, come la pianificazione della sicurezza e l'adeguata stabilizzazione farmacologica dell'umore, possano contribuire a ridurre tale rischio. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia dell'ospedalizzazione nel prevenire episodi futuri di DSH. Per quanto riguarda la storia di abusi e trascuratezza durante l'infanzia, essa non è risultata significativamente associata al DSH nell'analisi multivariata. Sebbene inizialmente il rischio di DSH fosse più che doppio nei giovani con storia di abuso rispetto a quelli senza, tale associazione è scomparsa dopo l'aggiustamento per variabili demografiche, cliniche e relative all'uso dei servizi sanitari. Questa evidenza è coerente con studi precedenti che hanno rilevato correlazioni significative tra abusi (sessuali, fisici, emotivi) e comportamenti suicidari, ma che si attenuano quando vengono considerate altre variabili di confondimento. Una possibile spiegazione è che gli effetti dell'abuso infantile sul rischio di DSH siano mediati dalle comorbidità psichiatriche, come suggerito da ricerche che hanno esplorato il legame tra abuso sessuale infantile e comportamento suicidario. Il maltrattamento dei minori è spesso sottostimato nei dati assicurativi, il che potrebbe aver influenzato l'associazione osservata tra maltrattamento e comportamento autolesionistico (DSH). Studi futuri dovrebbero adottare disegni prospettici, controllare per un numero maggiore di fattori confondenti e utilizzare strumenti adeguati per valutare correttamente la storia di abusi e trascuratezza, al fine di esplorare in modo più accurato la relazione tra queste esperienze e il DSH nei giovani con disturbo bipolare (DB). Tra le variabili demografiche analizzate, l'età alla diagnosi dell'episodio indice, il sesso, l'etnia e il tipo di copertura Medicaid sono risultate significativamente associate al DSH. In particolare, un'età più avanzata alla diagnosi è risultata positivamente correlata al DSH, sebbene la letteratura presenti risultati contrastanti in merito. Le femmine mostrano un rischio quasi doppio rispetto ai maschi. Per

quanto riguarda l'etnia, i giovani neri non ispanici hanno evidenziato un rischio significativamente inferiore di DSH rispetto ai bianchi non ispanici, in linea con studi precedenti, sebbene altri risultati in letteratura siano contrastanti. Inoltre, i giovani aventi diritto a Medicaid per disabilità, rispetto a quelli aventi diritto per condizione economica, presentavano un rischio di DSH inferiore. Questa differenza potrebbe riflettere una maggiore interazione con il sistema sanitario o una minore esposizione a stress socioeconomici. I giovani con DB sono a rischio elevato di DSH, suicidio e mortalità per tutte le cause. I risultati di questi studi hanno importanti implicazioni cliniche, che si possono riassumere in tre punti chiave:

- Intervento precoce nei primi 3 mesi: Il periodo di maggiore rischio di DSH si colloca entro i primi tre mesi dalla diagnosi. È dunque cruciale attuare strategie di intervento precoce, che includano screening e valutazione del rischio suicidario, pianificazione collaborativa della sicurezza e trattamenti basati sull'evidenza. Tra questi, si evidenziano la terapia cognitivo-comportamentale per la prevenzione del suicidio, la terapia dialettico-comportamentale e l'approccio collaborativo alla gestione del rischio suicidario, che hanno dimostrato maggiore efficacia rispetto ai tradizionali interventi focalizzati esclusivamente sul trattamento del disturbo mentale.
- Indirizzare interventi su sottogruppi ad alto rischio: Gli interventi devono essere personalizzati e rivolti a specifici sottogruppi ad alto rischio, quali giovani, donne, soggetti con disturbi d'ansia, disturbi della condotta, uso di sostanze, patologie mediche croniche, storia di DSH o ideazione suicidaria, e coloro che accedono frequentemente ai servizi di emergenza psichiatrica.
- Ruolo protettivo dell'ospedalizzazione psichiatrica: La precedente ospedalizzazione è risultata associata a una riduzione del rischio di DSH nei giovani con DB, suggerendo che interventi mirati alla stabilizzazione dell'umore e alla gestione del rischio suicidario possono contribuire significativamente alla prevenzione del comportamento autolesivo. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per approfondire l'efficacia specifica dei trattamenti psicosociali e farmacologici nel ridurre il rischio suicidario nel DB[19].

CAPITOLO 5

5. Farmacoterapia ed alimentazione

Attualmente disponiamo di un numero crescente di farmaci più sicuri, con uno sguardo rivolto anche alle terapie del futuro. Il percorso terapeutico ha avuto inizio con il litio (Li^+), proseguendo con l'acido valproico (VPA) fino ad arrivare alla cariprazina. Tra gli integratori alimentari che possono essere assunti a supporto della terapia farmacologica si annoverano:

- gli acidi grassi omega-3 (PUFA),
- l'inositolo,
- la vitamina D,
- l'acido folico,
- il magnesio.

5.1 Farmaci stabilizzanti tono dell'umore

5.1.1 Lithium

Il meccanismo d'azione del litio non è ancora stato completamente chiarito, ma le evidenze attuali indicano che esso coinvolge molteplici interazioni all'interno del sistema nervoso centrale. Tra i diversi effetti descritti, il litio risulta in grado di inibire l'enzima inositolo monofosfatasi 1 (IMPA1) a concentrazioni terapeutiche, determinando una riduzione dei livelli di due secondi messaggeri fondamentali: l'inositolo trifosfato (IP3) e il diacilglicerolo (DAG). Tale inibizione compromette le cascate di segnalazione dell'inositolo, influenzando la neurotrasmissione, la segnalazione cellulare, la plasticità sinaptica e l'autofagia, contribuendo così agli effetti stabilizzanti dell'umore. Il litio ha inoltre suscitato interesse per i suoi potenziali effetti antinfiammatori. Un ulteriore meccanismo d'azione ipotizzato consiste nell'inibizione della glicogeno sintasi chinasi-3 (GSK-3), un enzima coinvolto nella regolazione di numerose vie di segnalazione intracellulare. Tale inibizione potrebbe modulare i sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare quelli della serotonina e della dopamina, entrambi elementi chiave nella regolazione dell'umore, oltre a contribuire alla soppressione delle vie infiammatorie. Sebbene il meccanismo esatto sia ancora oggetto di studio, la ricerca suggerisce che il litio possa modulare diverse componenti del sistema immunitario, inducendo una riduzione dell'infiammazione. Questa capacità di modulazione immunitaria potrebbe costituire una delle basi del suo effetto stabilizzante dell'umore e offrire nuovi spunti nella comprensione della fisiopatologia del disturbo bipolare, rappresentando

anche un razionale per lo sviluppo di nuovi farmaci che mimino l'attività del litio, in particolare come agenti antinfiammatori. Il litio ha dimostrato di influenzare la produzione di citochine, riducendo la secrezione di molecole pro-infiammatorie come l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α), e promuovendo, al contrario, la produzione di citochine antinfiammatorie come l'IL-10. Nel sistema nervoso centrale, le citochine esercitano effetti significativi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), contribuendo ad alterazioni comportamentali. Nei pazienti affetti da disturbo bipolare, sia durante gli episodi maniacali che durante quelli depressivi, è stato frequentemente riscontrato un aumento delle citochine pro-infiammatorie, mentre i dati relativi alle citochine antinfiammatorie risultano meno coerenti. In particolare, l'interleuchina-1 (IL-1) sembra essere maggiormente associata alla fase depressiva del disturbo[20].

5.2.1 Orotato di litio

I sali di litio sono stati introdotti come opzione terapeutica per il trattamento del disturbo bipolare (DB) da John Cade nel 1949 e successivamente approfonditi da Samuel Gershon nel 1960, acquisendo nel tempo un ruolo consolidato nella gestione clinica del disturbo, in particolare nel controllo degli episodi maniacali e nella prevenzione delle ricadute. Il litio esercita la sua azione attraverso molteplici meccanismi, tra cui l'inibizione dell'enzima glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK-3) e dell'inositolo monofosfatasi (IMPasi), come rappresentato in Figura 20.

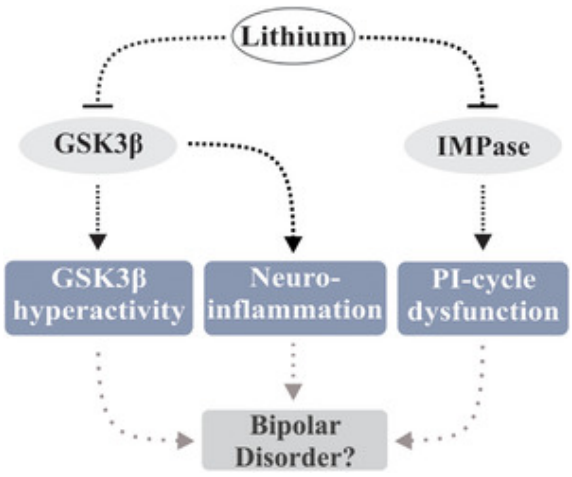


Figura 20. Possibili meccanismi d'azione del Litio a livello molecolare.

L’iperattività della GSK3, la disfunzione del ciclo del fosfoinositolo (PI) e la neuroinfiammazione sono state implicate nell’eziopatogenesi del BD. Il litio potrebbe alleviare i sintomi del disturbo migliorando questi processi, probabilmente interferendo con il legame del magnesio (Mg^{2+}) ai siti catalitici di GSK3 e IMPasi, inibendone così l’attività. In tal modo, il litio agisce come un inibitore competitivo del legame dello ione magnesio. Numerose evidenze suggeriscono anche che il litio possieda proprietà antinfiammatorie: la sua capacità di attenuare la neuroinfiammazione potrebbe rappresentare un ulteriore meccanismo d’azione. Tuttavia, i meccanismi attraverso cui il litio agisce per alleviare i sintomi del BD non sono ancora completamente definiti. I sali di litio sono noti inibitori della GSK3, funzione considerata centrale per la riduzione dei sintomi del BD. Un’alterata attività della GSK3 è stata collegata a disfunzioni dell’orologio circadiano e a compromissioni della funzione e del volume dell’ippocampo. Studi condotti su modelli animali hanno mostrato che topi con ridotta attività della GSK3 presentano una risposta attenuata al trattamento cronico con litio, mentre quelli con sovraespressione della GSK3 manifestano iperattività. Nei pazienti affetti da BD, è stata osservata una ridotta fosforilazione inibitoria della GSK3 a livello della serina, che comporta un aumento della sua attività enzimatica. Questo fenomeno potrebbe contribuire alla soppressione della trascrizione dell’mRNA del BDNF (brain-derived neurotrophic factor), mediata dall’inibizione della proteina legante l’elemento responsivo al cAMP. Considerando la relazione reciproca tra GSK3 e BDNF, si ipotizza che il litio possa aumentarne i livelli attraverso l’inibizione della GSK3. Il mio-inositolo è un substrato fondamentale per la sintesi dei fosfatidilinositolo fosfati, molecole di segnalazione coinvolte in numerosi processi cellulari, quali crescita, proliferazione, apoptosi, trasmissione neuronale e azione dell’insulina. Nei pazienti con BD sono stati osservati livelli alterati di inositolo cerebrale, suggerendo anomalie nel ciclo del fosfoinositolo (PI-cycle). Il litio inibisce l’attività dell’IMPasi attraverso lo spostamento dello ione Mg^{2+} dal sito catalitico dell’enzima. Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che la somministrazione di litio riduce le concentrazioni intracellulari di mio-inositolo. Nei pazienti con BD cronico è stata osservata una normalizzazione dei livelli di mio-inositolo e di fosfomonoesteri. Tuttavia, gli effetti dell’inibizione dell’IMPasi da parte del litio risultano meno caratterizzati rispetto all’antagonismo della GSK3, e sono necessarie ulteriori ricerche per convalidare l’ipotesi del "depleting inositol" come meccanismo terapeutico. I pazienti con BD presentano spesso condizioni infiammatorie in comorbidità e livelli elevati di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1, IL-4, IL-6 e TNF (tumor necrosis factor). Le citochine, molecole di segnalazione immunitaria, possono avere un’azione pro- o anti-

infiammatoria e riflettono lo stato infiammatorio del tessuto. Profili genetici di attivazione immunitaria sono stati riscontrati anche nei familiari asintomatici di pazienti bipolari, suggerendo un possibile ruolo della neuroinfiammazione nell'eziologia del disturbo. È stato osservato che il trattamento cronico con litio può normalizzare l'espressione delle citochine pro-infiammatorie. Questo effetto potrebbe dipendere dall'inibizione della GSK3, coinvolta nell'attivazione microgliale pro-infiammatoria. Poiché sia GSK3 che IMPasi sembrano svolgere un ruolo cruciale nella sintomatologia del BD, formulazioni di litio in grado di attraversare meglio le membrane cellulari o di mantenere una presenza intracellulare prolungata potrebbero garantire un maggiore controllo dei sintomi. L'orotato di litio (LiOr) è stato proposto a tale scopo: studi condotti su modelli animali indicano che raggiunge concentrazioni cerebrali più elevate rispetto al carbonato di litio (Li_2CO_3) e mantiene livelli stabili per almeno 24 ore. Se GSK3 e IMPasi rappresentano effettivamente bersagli terapeutici del litio, il LiOr – agendo a concentrazioni inferiori ma più stabili – potrebbe offrire un trattamento più efficace e con minori effetti collaterali[22].

5.3.1 Acido valproico

L'acido valproico (VPA) è utilizzato nel trattamento degli episodi maniacali, ma trova impiego anche nella terapia dell'epilessia e dell'emicrania. La sua attività anticonvulsivante è attribuita all'azione sul sistema GABAergico, in particolare sull'aumento delle concentrazioni cerebrali di acido γ-aminobutirrico (GABA). Il VPA agisce inibendo indirettamente la degradazione del GABA, attraverso l'inibizione degli enzimi GABA transaminasi (GABA-T) e semialdeide deidrogenasi (SSADH). Inoltre, potenzia l'attività del recettore GABA, amplificando le risposte inibitorie postsinaptiche. Oltre a potenziare l'inibizione sinaptica, il VPA riduce l'espressione e la localizzazione sinaptica delle subunità GluR1/2 del recettore del glutammato, riducendo così l'attività eccitatoria. Inoltre, blocca diversi canali ionici voltaggio-dipendenti, inclusi i canali del sodio (Na^+), del potassio (K^+) e del calcio (Ca^{2+}), contribuendo alla riduzione dell'attività neuronale ad alta frequenza. Un ulteriore meccanismo d'azione proposto riguarda la regolazione epigenetica: il VPA riduce la metilazione del promotore della subunità α3 (SCN3A) dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, determinandone una downregulation, come osservato in modelli murini derivati da cellule della cresta neurale. Questo effetto potrebbe rappresentare un meccanismo epigenetico alla base dell'attività anticonvulsivante del farmaco. Recenti scoperte hanno evidenziato il ruolo del VPA come inibitore delle istoni deacetilasi (HDAC), con conseguente aumento dell'espressione genica di proteine pro-apoptotiche. Tale proprietà ha suggerito un potenziale impiego dell'acido

valproico anche nel trattamento di alcuni tumori. Oltre a questi meccanismi, numerose evidenze scientifiche mostrano che il VPA esercita anche effetti antimaniacali, neuroprotettivi, antinfiammatori e antiossidanti, supportando il suo utilizzo anche in altre patologie neurologiche non epilettiche.

5.4.1 Lamotrigina

La lamotrigina è impiegata principalmente nel trattamento degli episodi depressivi del disturbo bipolare. Appartenente alla classe dei farmaci antiepilettici e stabilizzatori dell'umore, esercita la sua azione mediante il blocco selettivo dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Questo meccanismo comporta la stabilizzazione della membrana neuronale a livello presinaptico e, di conseguenza, l'inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori, come glutammato e aspartato, nella terminazione postsinaptica.

5.4.2. Cariprazina

La cariprazina si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento sia degli episodi depressivi che maniacali del disturbo bipolare. Gli agenti antipsicotici sono noti per la loro efficacia nella gestione della sintomatologia maniacale, agendo attraverso il blocco dei recettori dopaminergici D2. I pazienti con disturbo bipolare di tipo I (BD-I) che presentano episodi maniacali ricevono più frequentemente prescrizioni di farmaci antipsicotici.Una recente metanalisi ha confermato l'efficacia sia degli antipsicotici tipici che atipici nel trattamento della mania, suggerendo che un'alterazione nella trasmissione dopaminergica possa contribuire all'insorgenza dei sintomi maniacali nei pazienti con BD. La cariprazina, approvata per il trattamento della mania nel disturbo bipolare, è un agonista parziale dei recettori dopaminergici D2 e D3. Si è dimostrata un farmaco sicuro ed efficace per la gestione della mania acuta e degli episodi misti. Studi clinici indicano che sia basse che alte dosi di cariprazina sono ben tollerate ed efficaci nel trattamento della mania, della depressione e della sintomatologia psicotica. In particolare, la cariprazina ha mostrato di ridurre significativamente i sintomi sia maniacali che depressivi nei pazienti con BD-I con caratteristiche miste. Nel disturbo bipolare di tipo I, i pazienti trascorrono gran parte del tempo in stati depressivi. L'uso della monoterapia con antidepressivi non è raccomandato, poiché può provocare viraggi maniacali o ipomaniacali e aumentare la ciclicità dell'umore. La cariprazina, invece, si è rivelata efficace nel trattamento di sintomi depressivi come tristezza, affaticamento e anedonia, in particolare alle dosi di 1,5 e 3 mg in pazienti adulti. Inoltre, potrebbe contribuire al miglioramento dell'anedonia e delle disfunzioni cognitive. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, un'analisi aggregata di quattro

studi condotti su pazienti con depressione bipolare ha evidenziato che la cariprazina, alle dosi di 1,5 e 3,0 mg, è ben tollerata, con un modesto aumento di peso e minimi cambiamenti metabolici rispetto al placebo. Gli effetti indesiderati più comuni sono stati acatisia, irrequietezza, nausea e affaticamento. È rilevante sottolineare che la cariprazina non ha destabilizzato l'umore né indotto viraggi maniacali. Inoltre, l'incidenza di ideazione suicidaria è risultata bassa nel gruppo trattato con cariprazina24.

5.2 Alimentazione

Se somministrati in associazione alla farmacoterapia, alcuni interventi nutraceutici possono avere un impatto positivo su diversi aspetti del disturbo bipolare (DB). Prodotti naturali come gli acidi grassi omega-3 (FA) – in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) – e l'inositolo rappresentano un'alternativa promettente. Gli acidi grassi omega-3 migliorano la fluidità della membrana cellulare, ottimizzando così il funzionamento dei recettori neurochimici. L'inositolo, invece, agisce come secondo messaggero cruciale in numerosi processi cellulari. Poiché i loro meccanismi d'azione sono complementari, la loro combinazione potrebbe avere un effetto additivo nel trattamento del disturbo bipolare in età pediatrica. Numerosi studi hanno dimostrato che gli omega-3 possono ridurre sia i sintomi depressivi sia quelli maniacali in bambini e adulti. Sono inoltre considerati sicuri e ben tollerati, e sono stati utilizzati con successo anche nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini. L'inositolo è coinvolto nei meccanismi di secondo messaggero associati alla fisiopatologia dei disturbi dell'umore, e il suo impiego è supportato da evidenze provenienti da studi clinici e di imaging. Indagini spettroscopiche hanno mostrato anomalie nei livelli di mio-inositolo nei bambini con disturbo bipolare, che si sono normalizzati in seguito a trattamento con litio. Studi randomizzati controllati con placebo hanno evidenziato una tendenza a una maggiore efficacia dell'inositolo rispetto al placebo nel trattamento dei sintomi depressivi, sebbene la maggior parte di questi studi non abbia incluso soggetti in età pediatrica, in particolare bambini in età preadolescenziale. In uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco, il trattamento combinato con acidi grassi omega-3 e inositolo ha ridotto in misura significativa i sintomi maniacali, depressivi e globali rispetto al trattamento con un solo principio attivo. Entrambi i composti sono risultati ben tollerati e sicuri. Dopo 12 settimane di trattamento, nei bambini preadolescenti con disturbo dello spettro bipolare non sottoposti a terapia psicotropa concomitante, è stato osservato un miglioramento significativo in entrambi i sintomi principali del disturbo. Sebbene tutti i gruppi (compresi quelli trattati con singoli composti) abbiano mostrato un certo grado di miglioramento,

l'efficacia del trattamento combinato è risultata costantemente superiore. Questi risultati suggeriscono che l'integrazione simultanea di due trattamenti complementari e naturali possa rappresentare una strategia terapeutica più efficace rispetto alla somministrazione singola, nella gestione del disturbo bipolare in età pediatrica, come illustrato in figura 21. In via ipotetica, la combinazione di omega-3 e inositolo sarebbe dunque più efficace e meglio tollerata rispetto all'utilizzo di ciascun composto in monoterapia.

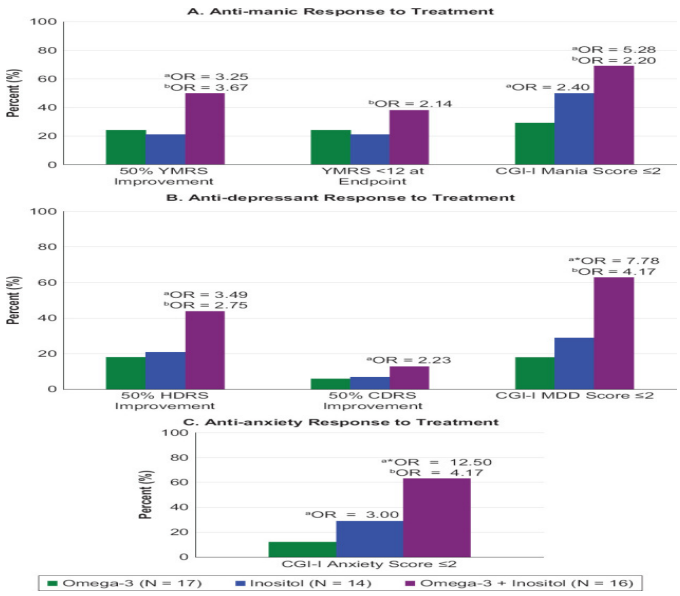


Figura 21. La risposta al trattamento con omega 3, inositolo ed omega 3 + inositolo

La scoperta che la combinazione di acidi grassi omega-3 e inositolo migliori i sintomi maniacali e depressivi è coerente con i risultati dell'analisi ad interim di questo studio. Gli studi in ambito pediatrico hanno confermato l'impatto positivo degli omega-3 sui disturbi dell'umore, incluso un nostro precedente studio pilota sull'uso di omega-3. Un ulteriore integratore nutrizionale, EMPowerplus – una formulazione contenente 36 micronutrienti (tra cui l'inositolo, ma non gli omega-3) – ha mostrato evidenze preliminari di potenziale beneficio in diverse condizioni psichiatriche. Un'analisi basata su un database pediatrico di bambini e adolescenti che assumevano questo integratore, pur in assenza di un gruppo di controllo, ha riportato una riduzione del 43% dei sintomi del disturbo bipolare pediatrico e una diminuzione del 74% del numero di farmaci psichiatrici concomitanti. Considerando nel loro insieme questi risultati, emerge l'ipotesi che una combinazione di interventi complementari e alternativi possa essere più efficace rispetto alla somministrazione di un singolo trattamento[25].

5.2.1 Nutrienti, vitamine e micronutrienti in BD

Il consumo di nutrienti adeguati è fondamentale per la salute del cervello e per il corretto funzionamento delle sue funzioni. La dieta può influenzare numerosi processi fisiopatologici coinvolti nel disturbo bipolare (DB), tra cui l'attività dei sistemi monoaminergici, la funzionalità mitocondriale, l'infiammazione, lo stress ossidativo (OS) e la neurodegenerazione. Lo stress ossidativo riveste un ruolo cruciale nei disturbi psichiatrici, in quanto è strettamente connesso a patologie che coinvolgono le membrane cellulari del sistema nervoso centrale. Alcuni radicali liberi possono determinare l'aumento di metaboliti dannosi, contribuendo così all'insorgenza di sintomi psichiatrici specifici. Nel disturbo bipolare, è stata osservata una marcata perossidazione lipidica e alterazioni nei livelli degli enzimi antiossidanti. Di conseguenza, l'impiego di composti ad azione antiossidante potrebbe contribuire a migliorare i sintomi del disturbo e rappresentare una potenziale opzione terapeutica complementare. Un esempio è rappresentato dalla minociclina, un antibiotico che ha dimostrato effetti neuroprotettivi riconducibili alla sua attività antiossidante. Questo meccanismo d'azione si dimostra rilevante anche nella fisiopatologia e nel trattamento del disturbo bipolare. Una dieta inadeguata è spesso associata a un aumento dello stress ossidativo e a uno stato infiammatorio cronico, con possibili ripercussioni sul sistema immunitario. In tale contesto, diversi studi suggeriscono che gli agenti antinfiammatori potrebbero risultare particolarmente utili nei pazienti con disturbo bipolare che presentano segni di disregolazione immunitaria.

5.2.2. La vitamina D

Uno studio condotto su 118 pazienti affetti da disturbo bipolare (DB) ha evidenziato un tasso di carenza di vitamina D 4,7 volte superiore rispetto a quello riscontrato nella popolazione generale. In un'altra indagine, sono stati misurati i livelli plasmatici di 25-idrossivitamina D in pazienti con episodio acuto di scompenso bipolare, confrontandoli con quelli di soggetti sani. I risultati hanno mostrato livelli significativamente più elevati di 25-idrossivitamina D nei pazienti con DB rispetto ai controlli, suggerendo una possibile correlazione tra l'aumentata produzione di questa forma di vitamina D e la fase acuta del disturbo. Alcune evidenze preliminari indicano che l'integrazione di vitamina D può essere associata a una riduzione dei sintomi sia maniacali che depressivi. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per determinare con maggiore precisione l'efficacia e il dosaggio ottimale di tale integrazione. È stato inoltre dimostrato che la vitamina D possiede proprietà antinfiammatorie, il che potrebbe contribuire al suo potenziale beneficio nel trattamento del disturbo bipolare.

5.2.3. Acido da folico

L'acido folico e i folati sono considerati utili nel trattamento dei sintomi depressivi grazie al loro ruolo nella sintesi dei neurotrasmettitori e nei processi di metilazione del DNA. Diversi studi hanno evidenziato che le persone affette da depressione presentano concentrazioni plasmatiche ed eritrocitarie di folati inferiori rispetto sia ai soggetti sani che a quelli con altri disturbi psichiatrici. Inoltre, livelli ridotti di folati sono stati associati a una minore risposta ai farmaci antidepressivi. Uno studio ha valutato l'effetto dell'aggiunta di 200 mg/die di acido folico alla terapia con litio in pazienti con disturbo bipolare, concludendo che l'integrazione di acido folico può essere utile durante la fase di mantenimento del trattamento. Risultati positivi sono stati riportati anche per l'associazione dell'acido folico con il valproato nel trattamento della mania. Studi più recenti, condotti su un gruppo di pazienti con disturbo bipolare di tipo I durante episodi depressivi, hanno mostrato effetti favorevoli derivanti dall'integrazione della terapia standard con acido levomefolico. Quest'ultimo, essendo la forma biologicamente attiva dell'acido folico, risulta più biodisponibile e, quindi, potenzialmente più efficace nel supportare il trattamento farmacologico del disturbo bipolare.

5.2.4. Il magnesio e il rame

Diversi studi hanno evidenziato variazioni nella concentrazione sierica di magnesio nei pazienti affetti da disturbo bipolare (DB). In particolare, uno studio ha riscontrato un aumento significativo dei livelli di magnesio nel siero durante le fasi di mania, ipomania e depressione. Durante la fase di remissione, invece, i livelli sierici di magnesio tornavano alla normalità, risultando sovrapponibili a quelli osservati nei soggetti sani. Un altro studio, condotto su 129 pazienti con DB (23 in fase maniacale, 58 in fase depressiva e 48 in remissione), confrontati con 50 soggetti sani, ha confermato che i pazienti con episodi maniacali, ipomaniacali o depressivi presentavano concentrazioni sieriche di magnesio significativamente più elevate rispetto ai controlli. Al contrario, nei pazienti in remissione i livelli sierici di magnesio risultavano simili a quelli dei soggetti sani. Tali evidenze suggeriscono che il magnesio sierico potrebbe rappresentare un potenziale marcatore delle alterazioni patofisiologiche associate alle fasi acute del disturbo bipolare. Inoltre, sono stati riportati livelli alterati di rame sierico nei pazienti con DB. Uno studio condotto su 133 pazienti (di cui 23 in fase maniacale/ipomaniacale, 61 in fase depressiva e 49 in remissione) ha rilevato un aumento significativo dei livelli di rame nei pazienti nelle fasi iniziali del disturbo, rispetto a quelli nelle fasi più avanzate.

5.2.5. I PUFA

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) Omega-3, come l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo e nelle funzioni del cervello, tra cui la migrazione e maturazione neuronale, la formazione sinaptica, la plasticità neuronale e la trasmissione sinaptica. Alterazioni nei livelli di PUFA sono state ipotizzate come associate al disturbo bipolare (DB). In un'analisi condotta su 118 pazienti con DB di tipo I e 147 controlli sani, sono stati riscontrati deficit di DHA negli eritrociti e una riduzione dell'EPA nei soggetti affetti da DB-I. I PUFA Omega-3 sono stati proposti come potenziali integratori terapeutici per un'ampia gamma di patologie, tra cui neoplasie, diabete, arteriosclerosi, ipertensione, artrite, disturbi psichiatrici, demenze e malattie autoimmuni. I risultati delle ricerche sull'impiego degli Omega-3 nel trattamento del DB sono stati incoraggianti. L'aumento dei livelli di BDNF (brain-derived neurotrophic factor) indotto dai PUFA Omega-3 è stato indicato come possibile meccanismo d'azione alla base del miglioramento dei sintomi nel DB. Recenti evidenze suggeriscono che anche i farmaci antinfiammatori potrebbero contribuire al trattamento dei disturbi dell'umore. I PUFA Omega-3, agenti antinfiammatori naturali, sono risultati ben tollerati dai pazienti. In uno studio controllato randomizzato (RCT), gli Omega-3 hanno mostrato un effetto antidepressivo significativo in soggetti con alti livelli di marcatori infiammatori. Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno esaminato l'associazione tra l'assunzione o l'integrazione alimentare di PUFA e l'incidenza o la gravità della depressione. Alcuni lavori hanno suggerito che l'aumento del consumo alimentare di PUFA possa essere vantaggioso per i pazienti affetti da DB. È stato dimostrato che la somministrazione giornaliera di 1–2 g di EPA è in grado di ridurre i sintomi depressivi, inclusi quelli nei pazienti con DB-I. Un altro studio ha valutato l'efficacia della somministrazione profilattica di PUFA Omega-3 in 80 pazienti con DB, assegnati in modo casuale a due gruppi: 40 soggetti hanno ricevuto placebo, mentre gli altri 40 hanno ricevuto 1 g di EPA e 1 g di DHA come trattamento aggiuntivo per 52 settimane. I risultati hanno evidenziato un effetto profilattico dei PUFA Omega-3 nei confronti delle recidive del disturbo. Tuttavia, uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato la supplementazione giornaliera di 1250 mg di DHA per 12 settimane in 31 pazienti eutimici con DB e in 15 controlli sani, confrontandola con un placebo. Contrariamente ai risultati precedenti, lo studio ha evidenziato un miglioramento della funzione cognitiva, in particolare nell'inibizione delle emozioni, solo nei controlli sani che avevano ricevuto DHA. Questa osservazione suggerisce che la supplementazione con DHA possa migliorare le prestazioni cognitive, ma ulteriori studi sono necessari per approfondire questi risultati[6].

Conclusioni

Con il progresso scientifico si è fatta più luce sul disturbo bipolare, migliorando vari aspetti a livello clinico per una corretta gestione del DB. A livello globale vi saranno maggior diagnosi per via dello sviluppo nell'identificazione tempestiva di sintomi caratteristici del disturbo, aumentando l'aspettativa di vita. La biochimica svolge un ruolo centrale con spiegazioni logiche di disequilibri a livello di: metaboliti, neurotrasmettitori, meccanismi molecolari e fattori ormonali che portano ad alterazioni dell'umore. La comorbidità più importante è l'ideazione suicidaria sia a livello pediatrico sia a livello geriatrico, la quale subisce un drastico calo con la farmacoterapia e corretta alimentazione. La farmacoterapia come capostipite prevede il litio carbonato, studi recenti suggeriscono l'utilizzo di orotato di litio, con stessa efficacia a dosi inferiori permettendo di ridurre gli effetti collaterali sopratutto a livello tiroideo. La politerapia mira alla profilassi di crisi depressive o maniacali, mantenendo stabile il tono dell'umore, con costi accessibili a tutte le classi sociali. L'alimentazione è cruciale, abbinata alla farmacoterapia, migliora gli squilibri umorali. L'obiettivo primario è investire sulla ricerca, mettendo a disposizione più strumenti nella cura del DB. La letteratura scientifica odierna è ancora divisa su molti aspetti, i quali richiedono maggiori approfondimenti per poter stabilire migliori definizioni a livello clinico. Le caratteristiche cliniche rendono imprevedibile idenficare il DB senza conoscerne i segnali distintivi. Al termine di questo trattato scientifico, si pone in evidenza come le ideazioni suicidarie se trattate tempestivamente, permettano un calo drastico del tasso di mortalità, permettendo una visione più ottimistica nello sviluppo di nuove terapie. Al giorno d'oggi questo disturbo porta ancora disagi e pregiudizi sociali, certamente più facili da gestire e non attribuibili a decesso sicuro come in passato.

Bibliografia

1. Anouar Khayachi, Malak Abuzgaya, Yumin Liu, Chuan Jiao, Kurt Dejgaard, Lenka Schorova, Anusha Kamesh, Qin He, Yuting Cousineau, Alessia Pietrantonio, Nargess Farhangdoost, Charles-Etienne Castonguay, Boris Chaumette, Martin Alda, Guy A Rouleau, Austen J Milnerwood "Akt and AMPK activators rescue hyperexcitability in neurons from patients with bipolar disorder" 2024 May
2. Matsuura, Seiji Hongo "Differences in Symptoms Following Acupuncture Treatment in Three Case Presentations of Bipolar Disorder: Type 2, Comorbid Anxiety Disorder, and Rapid Cycling Type" 2024 feb
3. Sarah J Norman, Ayzia C Carney, Fernanda Algarin, Brittany Witt, Ivette M Witzel, Paula M Rodriguez, Moiud Mohyeldin "Thyroid Dysfunction and Bipolar Disorder: A Literature Review Integrating Neurochemical, Endocrine, and Genetic Perspectives" 2024 Sep
4. Tomer Milo, Lior Maimon, Ben Cohen, Dafna Haran, Dror Segman, Tamar Danon, Anat Bren, Avi Mayo, Gadi Cohen Rappaport, Melvin McInnis, Uri Alon "Longitudinal hair cortisol in bipolar disorder and a mechanism based on HPA dynamics" 2024 Feb
5. Bangmin Yin, Yuping Cai, Teng Teng, Xiaolin Wang, Xueer Liu, Xuemei Li, Jie Wang, Hongyan Wu, Yuqian He, Fandong Ren, Tianzhang Kou, Zheng-Jiang Zhu, Xinyu Zhou "Identifying plasma metabolic characteristics of major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia in adolescents" 2024 Mar
6. Sahithi Madireddy, Samskruthi Madireddy "Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress–Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder" 2022 Feb
7. Testi di Yuan-Shuo Hsueh, Chih-Ying Lin, Nan-Tsing Chiu, Yen Kuang Yang, Po See Chen, Hui Hua Chang "Changes in striatal dopamine transporters in bipolar disorder and valproate treatment" 2021 Jan
8. Tabrisi, MD Harun-Rashid, J Montero, N Venizelos, M Msghina "Clozapine but not lithium reverses aberrant tyrosine uptake in patients with bipolar disorder" 2023 Jun
9. Minoru Hatayama, Kei-ichi Katayama, Yukie Kawahara, Hayato Matsunaga, Noriko Takashima, Yoshimi Iwayama, Yoshifumi Matsumoto, Akinori Nishi, Takeo Yoshikawa, Jun Aruga "SLITRK1-mediated noradrenergic projection suppression in the neonatal prefrontal cortex" 2022 Sep
10. Majid Davidson, Niloufar Rashidi, Kulmira Nurgali, Vasso Apostolopoulos "The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders" 2022 Sep
11. Yinrou Huang, Mengke Zhao, Xuemei Chen, Ruoyu Zhang, Anh Le, Michael Hong, Yufei Zhang, Lin Jia, Weidong Zang, Chao Jiang, Junmin Wang, Xiaochong Fan, Jian Wang "Tryptophan Metabolism in Central Nervous System Diseases: Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies" 2023 Jun
12. Claudia Pisanu, Alessio Squassina, Pasquale Paribello, Stefano Dall'Acqua, Stefania Sut, Sofia Nasini, Antonella Bertazzo, Donatella Congiu, Anna Meloni, Mario Garzilli, Beatrice Guiso, Federico Suprani, Vittoria Pulcinelli, Maria Novella Iaselli, Ilaria Pinna, Giulia Somaini, Laura Arru, Carolina Corrias, Federica Pinna, Bernardo Carpiniello, Stefano Comai, Mirko Manchia "Investigation of Genetic Variants Associated with Tryptophan Metabolite Levels via Serotonin and Kynurenine Pathways in Patients with Bipolar Disorder" 2022 Nov
13. Jun Shen, Jyoti Singh Tomar "Elevated Brain Glutamate Levels in Bipolar Disorder and Pyruvate Carboxylase-Mediated Anaplerosis" 2021 Feb
14. Katarina Simić, Zoran Miladinović, Nina Todorović, Snežana Trifunović, Nataša Avramović, Aleksandra Gavrilović, Silvana Jovanović, Dejan Gođevac, Ljubodrag Vujisić, Vele Tešević, Ljubica Tasic, Boris Mandić "Metabolomic Profiling of Bipolar Disorder by 1H-NMR in Serbian Patients" 2023 Apr
15. Jiayue Chen, Xinxin Zhang, Yuan Qu, Yanmin Peng, Yingchao Song, Chuanjun Zhuo, Shaohong Zou, Hongjun Tian "Exploring neurometabolic alterations in bipolar disorder with suicidal ideation based on proton magnetic resonance spectroscopy and machine learning technology" 2022 Sep
16. Renato de Filippis, Martina D'Angelo, Elvira Anna Carbone, Pasquale De Fazio, Luca Steardo Jr "The Mediation Effect of Peripheral Biomarkers of Calcium Metabolism and Chronotypes in Bipolar Disorder Psychopathology" 2022 Sep
17. Sheng-Yu Lee, Tzu-Yun Wang, Ru-Band Lu, Liang-Jen Wang, Cheng-Ho Chang, Yung-Chih Chiang, Chih-Chuan Pan, Kuo-Wang Tsai "Plasma BDNF and Cytokines Correlated with Protein Biomarkers for Bipolar II Disorder" 2021 Dec
18. Elyse N Llamocca, Mary A Fristad, Jeffrey A Bridge, Guy Brock, Danielle L Steelesmith, David A Axelson, Cynthia A Fontanella "Correlates of deliberate self-harm among youth with bipolar disorder" 2023 Apr
19. Ivan Arnold, Julia Dehning, Anna Grunze, Armand Hausmann "Old Age Bipolar Disorder—Epidemiology, Aetiology and Treatment" 2021 Jun
20. Odeya Damri, Galila Agam "Lithium, Inflammation and Neuroinflammation with Emphasis on Bipolar Disorder—A Narrative Review" 2024 Dec
21. Anthony G Pacholko, Lane K Bekar "Lithium orotate: A superior option for lithium therapy?" 2021 Jul
22. Manish Kumar Mishra, Samiksha Kukal, Priyanka Rani Paul, Shivangi Bora, Anju Singh, Shrikant Kukreti, Luciano Saso, Karthikeyan Muthusamy, Yasha Hasija, Ritushree Kukreti "Insights into Structural Modifications of Valproic Acid and Their Pharmacological Profile" 2021 Dec
23. Magdalena Cyrkler, Aleksandra Drabik, Kamil Zygmunt Czerwiak, Ewelina Soroka "Lamotrigine: A Safe and Effective Mood Stabilizer for Bipolar Disorder in Reproductive-Age Adults" 2024 Oct
24. Borjanka Batinic, Ivan Ristic, Milica Zugic, David S Baldwin "Treatment of Symptom Clusters in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder With the Dopamine D3/D2 Preferring Partial Agonist Cariprazine" 2021 Nov
25. Janet Wozniak, Abigail Farrell, Maura DiSalvo, Atilla Ceranoglu, Mai Uchida, Carrie Vaudreuil, Gagan Joshi, Stephen V Faraone, Emmaline Cook, Joseph Biederman "A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial

of Omega-3 Fatty Acids and Inositol as Monotherapies and in Combination for the Treatment of Pediatric Bipolar Spectrum Disorder in Children Age 5–12” 2022 Oct

RINGRAZIAMENTI

Alla professoressa e relatrice Silvia Garavaglia un grazie di cuore per avermi aiutato nel periodo più buio della mia vita, consigliandomi di continuare gli studi, oltre ad avermi aperto la mente nello studio, mostrandomi quanto è bella la biochimica, grazie per essermi stata vicina mostrandomi tutta la sua umanità e profonda intelligenza.

A Cecilia, senza lei non avrei mai intrapreso la via universitaria e non sarei l'uomo che sono oggi.

A Sara, che mi aiuta nei momenti peggiori, la mia colonna portante.

A Mauro, Paola e Virginia che sono la famiglia di Cecilia, aiutandoci in tutto.

A Vladi e Giulia che sono i migliori amici di Cecilia, facendola stare bene.

A mio papà, mia mamma, mia sorella, mio zio e mia nonna che mi hanno aiutato sia moralmente sia economicamente e continuano a farlo, sperando di poterli ripagare in futuro per tutti i sacrifici fatti per me.

A Francesco, il mio migliore amico che c'è sempre, a Luisa e Martina.

A tutte le persone che mi vogliono bene che per ogni minima cosa ci sono sempre per me.

Grazie per avermi fatto raggiungere questo traguardo e per supportarmi nei miei nuovi progetti.

Firmato digitalmente da Silvia Garavaglia
Data: 28.03.2025 09:22:32 CET
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE/01943490027