

## UNA LUCE NEL BUIO DELLA FOLLIA

Interi decenni sono trascorsi dall'ultima, sensazionale scoperta nel campo del trattamento farmacologico della malattia mentale. Ma gli sviluppi della genetica del cervello e gli strumenti di ricerca acquisiti nel frattempo potrebbero dare un nuovo impulso alla ricerca di cure più efficaci.

**David Rotman**

**L**aboratori di ricerca Novartis di Cambridge, Massachusetts. Un'ingombrante apparecchiatura che ricorda un'incubatrice, sta contribuendo a fare nascere una nuova era nella ricerca farmacologica in campo psichiatrico. All'interno dell'apparecchiatura, immersi in una luce tenue, alcuni piatti di laboratorio contenenti cellule staminali di origine umana; metodicamente, braccia robotizzate irrorano i piatti di sostanze nutritive. Grazie a una serie di tecniche perfezionate nel corso degli ultimi anni nei laboratori di tutto il mondo, queste cellule staminali – quindi capaci di evolversi in cellule specializzate – si possono ricavare direttamente dalla pelle. Quando all'interno dell'incubatrice si trovano cellule estratte da individui affetti, poniamo, da autismo o schizofrenia, i ricercatori di Novartis riescono a indurle, variando con estrema precisione il tipo di sostanze che alimentano la coltura, a trasformarsi in cellule cerebrali del tutto funzionali.

Gli scienziati non stanno dando vita a veri e propri neuroni autistici, o schizofrenici, perché le cellule non agiscono nei circuiti del cervello, ma dal punto di vista della scoperta di nuovi farmaci questo è il migliore surrogato possibile. Per la prima volta, i ricercatori dispongono di un modo per analizzare direttamente, a livello molecolare, quanto non funziona dentro le cellule cerebrali dei pazienti che soffrono di queste patologie. Per un'azienda farmaceutica è vitale che oggi esista un modo per sottoporre a screening i principi attivi potenzialmente utili. I neuroni patologici hanno un aspetto diverso da quelli normali? C'è un difetto nel modo in cui stabiliscono le loro connessioni? I farmaci possono correggere queste anomalie? La risposta a ciascuna di queste domande è un sì, anche se molto preliminare.

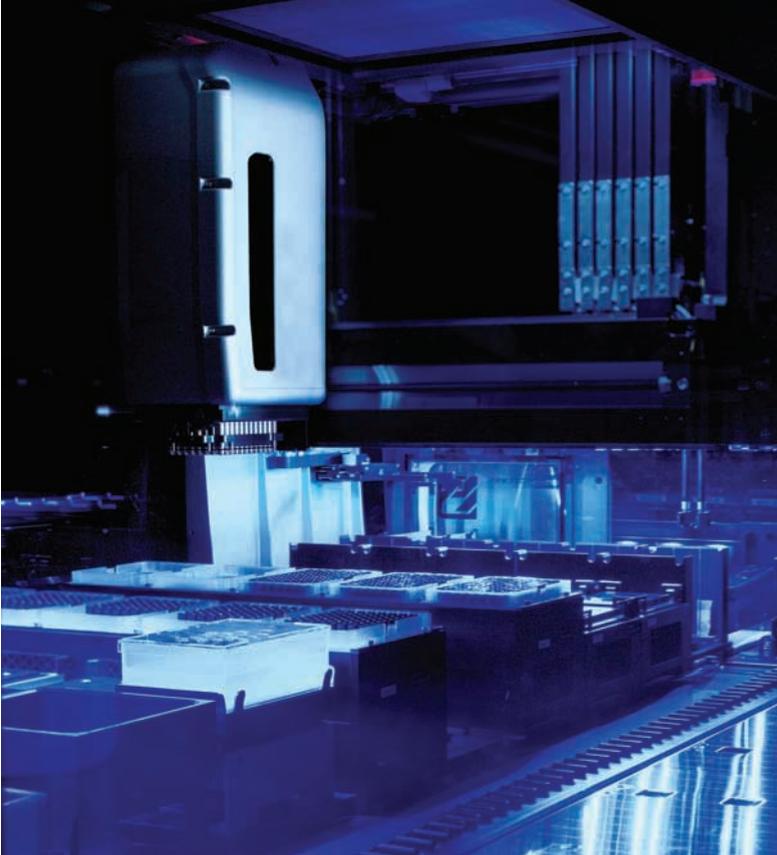
La tecnica è talmente promettente da avere convinto Novartis a riprendere il percorso di scoperta di nuovi farmaci psichiatrici dopo avere sostanzialmente abbandonato le ricerche. Non solo, ma il suo

avvento coincide con un'epoca in cui la nostra conoscenza delle basi genetiche dei disturbi cerebrali si estende rapidamente e altre strumentazioni, tra cui l'opto-genetica, ci consentono di sondare direttamente il cervello. Tutti questi sviluppi concorrono a rinnovare la speranza che la scienza riesca finalmente a scovare terapie più efficaci per milioni di persone colpite da devastanti disturbi mentali.

Una rinascita della ricerca farmaceutica in ambito psichiatrico è attesa da molto tempo: da quasi 50 anni non sono state annunciate medicine radicalmente nuove per nessuna delle malattie mentali più frequenti, come la schizofrenia, i disturbi bipolari, o la depressione grave. Tra gli anni Quaranta e Sessanta una serie di scoperte del tutto casuali, a incominciare dal fatto che il litio poteva alleviare i problemi dei pazienti bipolari, ha trasformato il modo di trattare la malattia mentale. Fu in quel periodo che divenne possibile placare le allucinazioni e le fissazioni della schizofrenia, o somministrare farmaci utili per la depressione. L'inattesa disponibilità di un sollievo farmacologico trasformò anche la scienza medica ed ebbe un ruolo nella successiva chiusura degli affollati ospedali psichiatrici di allora. Ma poi, quasi di colpo come era iniziata, la rivoluzione entrò in stallo.

Molti dei farmaci scoperti negli anni Cinquanta e Sessanta sono rimasti i trattamenti più efficaci in casi di schizofrenia e sindromi ansiose e depressive. Ma se questi medicamenti hanno migliorato la qualità della vita di alcuni pazienti, su altri si sono rivelati inefficaci e restano drammaticamente inadeguati nella cura di molti dei sintomi più acuti. Come se non bastasse, si tratta di farmaci che possono avere gravi effetti collaterali.

Prendiamo per esempio la schizofrenia. Gli antipsicotici attualmente in circolazione possono fare scomparire allucinazioni e fissazioni, ma non migliorano i cosiddetti deliri di negazione, il venire meno di emozioni come il piacere, che rende gli individui apati-



Un'incubatrice dei laboratori di Novartis per la crescita delle cellule staminali. Gli scienziati traggono queste cellule dai pazienti e, a determinate condizioni, le inducono a diventare neuroni per la ricerca e l'analisi dei farmaci. *Fotografia: Adam DeTour*

ci e poco interessati alla comunicazione o addirittura alla vita. Questi stessi farmaci non hanno effetto sull'impatto che la schizofrenia può avere sulla concentrazione, la capacità di decidere e la memoria funzionale (critica, in attività come la comprensione delle lingue). Problemi cognitivi così disabilitanti impediscono alle persone di lavorare e rendono arduo fare le più semplici scelte di tipo logico, richieste dalla quotidianità. Sono sintomi insidiosi, che possono colpire gli individui più abili, spesso alla fine della loro adolescenza. «La gente non capisce», afferma Guoping Feng, docente di neuroscienze al MIT e studioso delle basi neurologiche dei disturbi di tipo psichiatrico. «Una volta che un paziente ha assunto le sue medicine antipsicotiche, ci si chiede perché non possa presentarsi al lavoro. Ma [chi è affetto da schizofrenia] non può lavorare perché non può contare sulle proprie funzioni cognitive, non può prendere decisioni normalmente. E per tutto ciò non ci sono farmaci». Invece, ci sono gli effetti collaterali delle terapie antipsicotiche, tra cui si possono annoverare disturbi motori di tipo parkinsoniano, drastici aumenti di peso, o perdita potenzialmente letale di globuli bianchi nel sangue. In breve, la malattia distrugge le vite di molti pazienti.

Infine, molte persone che soffrono di disturbi mentali non ricevono benefici dai farmaci attualmente disponibili. Gli antidepressivi funzionano bene per determinate persone e non fanno nulla per altre, né esistono trattamenti farmacologici efficaci per le disabilità di tipo sociale o per i comportamenti ripetitivi provocati dall'autismo.

Nel complesso, la malattia neuropsichiatrica è una delle principali cause di disabilità. Secondo il National Institute of Mental Health, di Rockville, nel Maryland, il 26 per cento degli americani adulti soffre di un "disturbo mentale diagnosticabile". Negli Stati Uniti il più comune di questi disturbi, la depressione grave, è la principale causa di disabilità tra gli individui di età compresa

tra i 15 e i 44 anni. Circa l'1 per cento della popolazione americana soffre di schizofrenia; a un bambino su 68 vengono diagnosticati disturbi dello spettro autistico.

Sebbene il bisogno di terapie più efficaci sia una necessità incontrovertibile, le Case farmaceutiche fino a pochissimo tempo fa avevano in pratica esaurito le loro idee. I farmaci sviluppati negli anni Cinquanta e Sessanta erano stati scoperti per caso, e nessuno sapeva come o perché funzionassero. Nel corso dei decenni successivi, i ricercatori in campo farmaceutico hanno provveduto a retro-ingegnerizzare quei medicamenti per identificare le molecole su cui agivano sostanze come la dopamina e la serotonina. Tuttavia, oggi gli scienziati comprendono che se intervenire sui livelli di quelle sostanze consente di affrontare i sintomi dei disturbi psichiatrici, si tratta sempre di una strategia molto rozza, che ignora i meccanismi biologici che sottendono alla malattia.

«Studiando quei farmaci siamo stati portati ad accertare che depressione significa avere una carenza di circa un quarto di serotonina e che schizofrenia vuole dire avere in pancia troppa dopamina», sostiene Thomas Insel, direttore dell'NIMH. «Ma il cervello non funziona affatto così. Il cervello non è una scodella di minestra; in realtà è una complessa rete di reti». Malattie mentali come la schizofrenia, la depressione, i disturbi bipolari, precisa Insel, «sono fondamentalmente disturbi che investono i circuiti cerebrali». Solo da pochi anni a questa parte, aggiunge, tecnologie come l'opto-genetica hanno permesso ai neuroscienziati di spostare la loro attenzione dalla "minestra alle scintille", o impulsi elettrici, per iniziare a studiare i circuiti interessati da queste patologie. Comunque sia, afferma ancora Insel, le ricerche sui possibili trattamenti vanno a rilento a causa «della nostra profonda ignoranza sul cervello».

Un altro evidente ostacolo alla scoperta di farmaci più efficaci è la scarsità di affidabili metodi di screening. Poiché i ricercatori avevano una limitata capacità di misurare come una potenziale molecola psichiatrica vada a impattare sulla biologia delle cavie di laboratorio, Steven Hyman, direttore dello Stanley Center for Psychiatric Research presso il Broad Institute of Harvard and MIT, spiega che sono stati escogitati test basati sull'effetto dei farmaci esistenti sul comportamento animale. Un artificio utilizzato per valutare un antidepressivo, per esempio, è il cosiddetto "test del nuoto forzato". Quando un topo al quale sia stata somministrata della imipramina, un farmaco comunemente utilizzato, inventato negli anni Cinquanta e tuttora considerato come uno dei più efficaci per la depressione, viene immerso in un secchio di acqua fredda, cercherà di stare a galla più a lungo prima di soccombere. La propensione dell'animale a smettere di lottare è stata razionalizzata in un parametro di misura della "disperazione comportamentale", ma non c'è nessuna prova che il comportamento durante il test rifletta in qualche modo la depressione nell'uomo. Sebbene questo tipo di esperimento sia utilizzato da cinquant'anni per testare i farmaci antidepressivi e sia tuttora molto in voga, è probabile che la sua unica funzione sia quella di selezionare i farmaci che riescono a mimare gli effetti della imipramina, consentendo a un roditore di nuotare più a lungo. Tutto ciò ha portato a una serie di farmaci "per imitazione".

La scoperta di nuovi farmaci psichiatrici «è pericolosamente ferma», aggiunge Hyman: in termini di efficacia, gli antidepressivi hanno raggiunto un picco negli anni Cinquanta mentre nel decen-

**«Si è stabilito che la depressione comporta una carenza di circa un quarto di serotonina e che schizofrenia vuole dire avere troppa dopamina. Ma il cervello non funziona affatto così: non è una scodella di minestra».**

nio successivo è stata la volta degli antipsicotici. Anche se alcuni nuovi medicinali psichiatrici sono entrati in commercio nei decenni più recenti, afferma Richard A. Friedman, docente di psichiatria clinica e direttore della clinica psicofarmacologica presso il Weill Cornell Medical College di New York, si tratta semplicemente di derivati molecolari di rimedi cronologicamente più vecchi. Alcuni di questi nuovi farmaci sono in qualche misura più sicuri, aggiunge, ma essenzialmente le Case farmaceutiche si limitano a «ritoccare sempre le stesse molecole». Data la scarsità di idee su nuovi farmaci potenzialmente più efficaci e l'elevata percentuale di fallimenti delle medicine psichiatriche nella costosa fase di sperimentazione clinica – appena l'8 per cento delle sostanze ha successo, rispetto alla media del 15 per cento dei farmaci in generale – non c'è da stupirsi che, per dirla con Friedman, le aziende farmaceutiche «si ritrovino con i piedi al freddo».

Nel 2011, in effetti, Novartis ha annunciato l'intenzione di chiudere il centro di Basilea dedicato alla ricerca di base in ambito psichiatrico. Questa non è stata la sola azienda che abbia smobilitato nel settore. Nel corso degli ultimi cinque anni altre Case farmaceutiche, tra cui GlaxoSmithKline e AstraZeneca, hanno ridotto i loro sforzi e disinvestito nel ramo delle neuroscienze e del relativo sviluppo di nuove molecole. La decisione di Novartis è tuttavia particolarmente degna di nota perché la scoperta di farmaci psichiatrici ha avuto un ruolo molto importante nella storia di questa azienda. Negli anni Sessanta, la Sandoz, che nel 1996 si fuse con Ciba-Geigy dando luogo a Novartis, era stata determinante nella messa a punto della clozapina, a tutt'oggi uno dei farmaci più efficaci per le forme più gravi di schizofrenia. La stessa Ciba, altra progenitrice svizzera di Novartis, aveva introdotto la imipramina fino dagli anni Cinquanta.

Oggi, a Cambridge, Novartis è tornata a fare ricerca. A Ricardo Dolmetsch, responsabile globale per le neuroscienze dell'azienda, è affidato il compito di tradurre quella che egli stesso definisce come la recente rivoluzione degli strumenti su base genetica e genomica, in farmaci sicuri ed efficaci. Dolmetsch, che in passato è stato docente di neuroscienze a Stanford, è entrato in Novartis nell'estate del 2013 e ha subito fatto partire le assunzioni. In meno di un anno, i suoi colleghi hanno già avviato vari esperimenti, tra pile di contenitori in plastica montati su rotelle, mentre il laboratorio è ancora in fase di allestimento. Malgrado il senso di eccitazione che si avverte in tutto il gruppo di ricerca, Dolmetsch parla con toni molto misurati: «Oggi abbiamo gli strumenti giusti per un nuovo tentativo».

## Rompicapi mentali

I geni difettosi hanno un ruolo significativo nel determinare i disturbi di natura cerebrale. Se uno di due gemelli identici è affetto da schizofrenia, l'altro ha una probabilità compresa tra il 40 e il 65 per cento di avere la stessa malattia; tra normali consanguinei la chance si riduce al 10 per cento. Le statistiche riguardanti l'autismo e il disturbo bipolare sono analoghe. Pur essendo meno determinanti nella depressione rispetto ad altre patologie, i geni possono avere un ruolo critico anche per questa condizione. Ma come osserva Hyman, l'esperto del Broad Institute, solo negli ultimi anni i ricercatori hanno cominciato a rendersi conto della complessità del fattore genetico. Negli anni Novanta, mentre era alla guida della NIMH, riferisce Hyman, a lui e ad altri colleghi appariva già chiaro che non può esistere un unico gene della schizofrenia o dell'autismo. «Al massimo avrei pensato a una ventina di geni, per estrema ipotesi a un centinaio, ma ci siamo sbagliati di grosso».

Fino a oggi, gli scienziati hanno identificato centinaia di varianti genetiche associate a un incremento del rischio di schizofrenia e Hyman ritiene possibile che si possa arrivare a un migliaio. Alcune di queste mutazioni sono piuttosto comuni, mentre altre, più rare, sembrano provocare gli stessi sintomi sperimentati da soggetti con un insieme completamente diverso di mutazioni altrettanto poco frequenti. Inoltre, diverse varianti sembrano determinare diverse percentuali di rischio e gli studi più recenti hanno mostrato come una molteplicità di disturbi, inclusi la schizofrenia e l'autismo, condividano un certo numero di geni potenzialmente "colpevoli". Hyman lo definisce un rompicapo, un gioco a incastro infinitamente complesso.

Pensare che l'estrema complessità genetica dei disturbi mentali possa influire positivamente sulle possibilità di scoprire nuovi farmaci dipende molto dal pessimismo o dall'ottimismo di ciascuno, afferma Pamela Sklar, che dirige il dipartimento di genomica psichiatrica della Icahn School of Medicine presso l'ospedale Mount Sinai di New York. L'approccio convenzionale alla ricerca farmacologica rivolta alle patologie con forte componente genetica consiste nell'identificare il gene che provoca o ha un ruolo determinante nella malattia e sperimentare i composti che contrastano la proteina codificata. Questo approccio non ha tuttavia molta probabilità di funzionare con le malattie mentali, considerando che queste sono determinate dalla combinazione di tante varianti genetiche. La Sklar è ovviamente incline all'ottimismo e suggerisce che proprio il numero di varianti offre maggiori probabilità di identificare i tracciati critici coinvolti in una data patologia e più opportunità per individuare forme di intervento.

La speranza è che tutte queste varianti genetiche possano influenzare un insieme condiviso di tracciati molecolari, tipi di cellula, o specifici neuro-circuiti. Ciò aiuterebbe gli scienziati a puntare precisamente su quello che non funziona e potrebbe anche fornire loro nuovi obiettivi da perseguire per eventuali terapie. La Sklar, che è specializzata nella ricerca delle cause genetiche della schizofrenia e dei disturbi bipolari, riconosce che malgrado i rapidi progressi registrati nel corso degli ultimissimi anni, sussistono tuttora grossi deficit di comprensione: «Non conosciamo ancora tutti i fattori di rischio e, disponendo di così pochi pezzi del rompicapo, continua a essere difficile sapere come mettere tutto insieme».



Ricercatori come Amit Etkin a Stanford (a sinistra) e Kay Tye (a destra) al MIT ritengono che una migliore comprensione dei circuiti e delle connessioni neurali sia determinante per la scoperta di terapie più efficaci per i disturbi psichiatrici. *Fotografia: Leah Fasten e Adam DeTour*

## I costi della malattia mentale

L'indice DALY (attesa di vita corretta per patologia) è una unità di misura utilizzata in sanità per esprimere il numero di anni persi in conseguenza di cattivo stato di salute, disabilità o morte prematura.

Patologia	indice DALY (in milioni di anni)
Disturbi depressivi unipolari	65
Disturbo bipolare affettivo	14
Schizofrenia	17
Epilessia	8
Abuso di sostanze alcoliche	24
Alzheimer e altre forme di demenza	11
Abuso di droghe	8
Disturbo da stress post-traumatico	3
Disordine ossessivo-compulsivo	5

Fonte: Harvard School of Public Health e Forum Economico Mondiale (2011)

## Spesa in farmaci psichiatrici

Malgrado la scarsità di terapie efficaci per molti disturbi mentali, la richiesta di farmaci è molto elevata.

Classe del farmaco o indicazioni terapeutiche	Vendite su scala globale
Antipsicotici	22 miliardi di dollari
Antidepressivi	20 miliardi di dollari
Ansiolitici	11 miliardi di dollari
Stimolanti	5,5 miliardi di dollari
Demenza	5,5 miliardi di dollari
Disturbi del sonno	4,5 miliardi di dollari
Abuso di sostanze e tossicodipendenza	3 miliardi di dollari

Fonte: Science Translational Medicine (2012), dati riferiti al 2010

A questo mistero genetico si aggiunge il fatto che nel cervello abbiamo circa 86 miliardi di neuroni e circa un milione di miliardi di sinapsi (i punti di interconnessione tra i neuroni) ed è del tutto evidente lo sforzo sovrumano che sarà necessario per capire le cause delle malattie mentali. È una delle ragioni per cui la possibilità di estrarre delle cellule da un paziente e trasformarle in neuroni ha messo in fibrillazione la comunità scientifica. Finalmente i ricercatori dispongono di un metodo che permette loro di osservare direttamente in che modo le varianti genetiche abbiano influito sui neuroni di un paziente affetto da una malattia. Forse non si conosceranno tutti i dettagli dei fondamenti genetici, ma se non altro sarà possibile guardare ai risultati. Inoltre, nuove tecniche di riscrittura del genoma rendono fattibile modificare con precisione i geni delle cellule staminali da cui si coltivano i neuroni, aggiungendo proprio le mutazioni associate alle patologie e osservando il loro impatto sui neuroni coinvolti.

Ma come funzionerebbero questi neuroni se fossero inseriti nel cervello vero e proprio, con le sue immense reti di circuiti e collegamenti? In che misura le mutazioni genetiche implicate in disturbi come la schizofrenia e l'autismo vanno a influire su quei circuiti fino ad alterarne il comportamento? Le ultime ricerche cercano di dare una risposta proprio a queste domande.

Con l'arrivo dell'estate, una colonia di scimmie uistiti, primati originari del Sud America, si è insediata nei laboratori del McGovern Institute for Brain Research del MIT. Scimmie e esseri umani hanno in comune una corteccia prefrontale molto sviluppata. Secondo Feng, ricercatore del MIT, sarebbero sempre più consistenti le prove che fanno risalire a questa area del cervello le numerose e incurabili carenze legate alla schizofrenia e i deficit a livello di comunicazione sociale e comportamento, che riguardano l'autismo.

Per cominciare a dipanare il mistero di queste "mancanze", Feng e i suoi colleghi prevedono di utilizzare la riscrittura del genoma per allevare una generazione di scimmie caratterizzate da precise mutazioni associate ai disturbi di natura psichiatrica. Inizialmente, gli scienziati si concentreranno su una rara mutazione di un gene chiamato SHANK3. Trattandosi di un insolito esempio di unico gene in grado di determinare una evidente alterazione di tipo autistico del comportamento, rappresenta un facile punto di partenza. Le successive generazioni di scimmie potrebbero maturare molteplici mutazioni scoperte nella maggior parte delle forme di autismo e schizofrenia.

Rispetto ai roditori, i cui circuiti cerebrali sono molto meno simili ai nostri, i primati possono risultare più affidabili per testare eventuali farmaci psichiatrici. L'idea non è quella di generare animali affetti da schizofrenia o autismo – la complessa miscela di comportamenti umani devianti non può venire realmente replicata, nemmeno negli altri primati – bensì osservare come le mutazioni genetiche possano modificare i circuiti a livello molecolare e come anche il comportamento degli animali ne risulti alterato. «Il comportamento può non essere lo stesso dell'uomo», riconosce Feng, «ma almeno disporremo di un valore da misurare. Diventerebbe la conferma che possiamo riparare i circuiti e che un cambiamento può portare a un miglioramento comportamentale».

## Non c'è motivo di preoccuparsi

Il topolino si rifugia in un angolo del labirinto. Anche dalle immagini sul video dell'esperimento, la sua ansietà appare palpabile quando l'animale si schiaccia tutto contro una parete. Al cranio del topo è collegata una sottile fibra ottica. Di colpo, dopo che un lampo di luce blu attraversa la fibra, il topo comincia a guizzare qui e là, esplorando i quattro rami del labirinto con rinnovata energia e coraggio.

L'invenzione dell'opto-genetica ha rivoluzionato lo studio dei circuiti neuronali. Ma persino nell'insieme dei notevoli studi basati su questa tecnologia, la sperimentazione condotta sui topi da Kay Tye nel 2011, durante il suo post-dottorato a Stanford, spicca per la sua peculiarità. La Tye, divenuta nel frattempo ricercatrice del MIT, aveva dimostrato di riuscire ad "accendere" e "spegnere" l'ansia con un semplice interruttore. Anche se il suo bersaglio intenzionale era una parte del cervello chiamata amigdala, nota per essere coinvolta in emozioni come la paura e l'ansietà, la Tye afferma di essere stata sorpresa «da quanto potesse essere repentino e massiccio il cambiamento. Era quasi istantaneo. Ero sbalordita. Ha cambiato per sempre il mio modo di pensare il cervello».

Sarà possibile tradurre in effettive terapie la maggiore conoscenza della "circuiteria" e della connettività cerebrale, nonché del loro ruolo a livello emotivo? I ricercatori potranno mai trovare modi efficaci e sicuri per intervenire su questi circuiti dentro al cervello dei pazienti, in modo da riparare i guasti che si sono verificati?

L'opto-genetica, almeno nella sua versione attuale, non sembra il sistema giusto per farlo. La tecnica richiede una manipolazione genetica delle cellule che gli scienziati intendono attivare e l'impiego invasivo di fibre ottiche inserite nel cervello. Ecco perché è quasi del tutto limitata alla ricerca su roditori, a parte qualche occasionale esperimento sui primati. Al momento l'opto-genetica non è una tecnologia in grado di intervenire direttamente su un circuito cerebrale malfunzionante, e forse non lo sarà mai. Ma impiegata come strumento di ricerca, potrebbe mettere a disposizione dei farmacologi ciò di cui hanno disperatamente bisogno: dei bersagli molecolari. Ricercatori come la Tye o Feng sono convinti che le loro sperimentazioni opto-genetiche possono servire per identificare specifici tipi di cellula nei circuiti coinvolti da determinate sintomatologie psichiatriche. In seguito il loro obiettivo sarà individuare, in quelle cellule, i marcatori distintivi che consentono il riconoscimento da parte di un farmaco. È un approccio estremamente promettente; risultati recenti indicano infatti che è possibile evidenziare le cellule critiche che fungano da bersaglio alle sostanze farmaceutiche. Ma la ricerca sta solo muovendo i suoi primi passi.

Un'alternativa è cercare di intervenire direttamente sui circuiti, saltando l'impiego di farmaci. Nel caso del Parkinson, una terapia di routine consiste nell'impiantare una matrice di elettrodi nel cervello del paziente per calmarne il tremito muscolare. La tecnica viene chiamata stimolazione encefalica profonda e i ricercatori della Emory University stanno provando ad adattarla anche al trattamento della depressione, inserendo un elettrodo in una regione del cervello chiamata Area 25. Altri si servono della stimolazione encefalica profonda nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo, con risultati incoraggianti.

Potrebbe anche essere possibile influire direttamente sui circuiti difettosi senza ricorrere alla chirurgia. Amit Etkin, ricercatore di

## Sarà possibile tradurre in effettive terapie la maggiore conoscenza di circuiti e della connettività cerebrale, nonché del loro ruolo in emozioni come l'ansia? I ricercatori troveranno dei modi efficaci e sicuri per intervenire?

psichiatria a Stanford, utilizza una combinazione di risonanza magnetica funzionale (RMNf) e stimolazione magnetica non invasiva per mappare i circuiti cerebrali che funzionano male. Il suo scopo è di adattare la stimolazione magnetica, già ampiamente utilizzata per curare i casi più intrattabili di depressione, agli specifici problemi di tipo neuro-circuitale.

La terapia, somministrata attraverso una bobina elettromagnetica applicata sul cranio, sfrutta gli impulsi magnetici per generare una corrente elettrica in grado di aumentare o ridurre l'attività cerebrale. La versione commerciale di questa tecnica è stata pensata per raggiungere la stessa ridotta porzione di corteccia prefrontale in tutti i pazienti, ma combinandola con un apparato di indagine radiografica Etkin spera di dirigere lo stimolo in maniera più precisa. Non sarà una cura miracolosa. Ma a sostenere il suo sforzo, rivela Etkin, è la frustrazione di non essere in grado di offrire ai malati opzioni più efficaci.

Etkin si serve di diversi metodi per aiutare i suoi pazienti, tra cui farmaci, psicoterapia e stimolazione magnetica. Il segreto per rendere tutti questi approcci ancora più efficaci, è imparare a conoscere meglio il meccanismo per cui un circuito o una connessione neuronale difettosi possono indurre i comportamenti aberranti. Nel tentativo di risolvere questi problemi, «cerco di non essere troppo partigiano in relazione alla tecnica di cura». Il lavoro con i pazienti non rappresenta solo un incentivo per la ricerca di una terapia migliore, aggiunge, ma è anche fonte di insegnamento sui limiti pratici della cura: «Moltissimi studi scientifici sembrano perfettamente sensati, ma esiste un divario rispetto a quello che si può fare nel mondo reale. E a volte è una distanza notevole».

## Caccia al farmaco

A Novartis, Ricardo Dolmetsch cerca di colmare il divario tra un esplosivo aumento della conoscenza scientifica dei disturbi mentali e la disponibilità di farmaci più efficaci. La sua prognosi è improntata al realismo: «Spero che sia una storia fatta di successi, ma ancora non lo sappiamo. Ci vuole molto tempo».

Dolmetsch non somiglia in niente al tipico manager di *big pharma*. Meno di un anno fa era ancora alla guida di un laboratorio a Stanford e il suo lavoro consisteva nel costruire una libreria di neuroni estratti da pazienti autistici destinata all'Allen Brain Institute di Seattle. Il suo profilo Web sul sito di Stanford – ufficialmente oggi è in aspettativa dall'università – riflette tuttora il suo carattere eccentrico. Dalla pagina partono link a vari episodi che raccontano delle sue "stravaganze" e dei suoi tentativi di pendolarismo a bordo di un bastone a molla nei primi giorni all'università.



Ricardo Dolmetsch spera di riaccendere la corsa allo sviluppo di nuovi farmaci psichiatrici in Novartis, facendo leva sulle scoperte nel campo della genetica e delle cellule staminali. *Fotografia: Adam DeTour*

Una decina di anni fa le sue ricerche ebbero una drastica svolta. A Stanford era partito indagando sulle questioni fondamentali della biochimica della cellula cerebrale, un lavoro sufficientemente importante per diventare ricercatore. Ma proprio allora, nel 2005, a suo figlio fu diagnosticato l'autismo. Frustrato dalla mancanza di terapie, Dolmetsch ristrutturò il suo laboratorio in funzione della ricerca di questo disturbo. Da allora ha contribuito a sperimentare i metodi che partendo dalle cellule di soggetti autistici, le riprogrammano fino a farle ritornare allo stato staminale e le inducono a evolvere in neuroni dei quali studiare le anomalie. È questa la tecnologia che, insieme alle rivoluzionarie novità che hanno investito la genetica grazie al sequenziamento rapido e a basso costo del DNA, farà da perno agli sforzi che Novartis sta conducendo per individuare nuovi farmaci psichiatrici.

«Grazie a essa possiamo partire dal paziente», spiega Dolmetsch. Mentre gli oncologi possono da tempo contare sulla possibilità di effettuare la biopsia dei tumori, «non si possono scavare buchi dentro al cervello e prelevare un campione. Ma oggi possiamo fare una biopsia partendo dalle cellule staminali». Spingendosi in questa direzione, i ricercatori di Novartis si stanno preparando a sviluppare degli «organoidi», cervelli in miniatura coltivati su un piatto di Petri mano a mano che i neuroni maturano e si uniscono a formare strutture tridimensionali. I ricercatori potranno non solo dare la caccia alle anomalie, ma anche vagliare l'efficacia, su questi neuroni, delle sostanze che popolano la vasta libreria di potenziali farmaci costituita da Novartis.

**Non è chiaro se e come la conoscenza sempre più estesa dei problemi che possono intervenire a livello cerebrale in chi soffre di disturbi psichiatrici potrà portare a nuovi presidi terapeutici. Ma oggi i ricercatori dispongono degli strumenti necessari.**

Progettare un farmaco capace di mirare esattamente un determinato circuito cerebrale sembra una opportunità più remota. «Ci siamo fatti una vaga idea del tipo di cellule e regioni del cervello che dobbiamo inibire o attivare per rendere alcuni più felici e altri meno ansiosi. Non abbiamo più bisogno di curare il cervello come una massa indistinta di molecole mediatrici», spiega Dolmetsch. Ma rimane ancora tutta da affrontare la titanica sfida dello sviluppo di un farmaco in grado di attivare selettivamente certi tipi di cellula in determinati circuiti. «Come si può fare?», si chiede Dolmetsch. «Nessuno finora c'è riuscito». E aggiunge: «È un traguardo che la ricerca farmacologica non ha ancora raggiunto, ma la direzione è quella».

Dolmetsch ha scelto di arruolarsi nell'industria farmaceutica perché si è reso conto che i progressi messi a segno da scienza e tecnologia hanno creato i presupposti per lo sviluppo di una nuova generazione di farmaci psichiatrici. Dopo anni di ricerca accademica ha capito che per mettere sul mercato un nuovo farmaco occorrono risorse, denaro e popolazioni di pazienti accessibili solo ad aziende come Novartis.

Eppure, il fatto di non essere riusciti a scoprire nuovi farmaci più efficaci per i disturbi mentali è sempre presente nelle menti di tutti i protagonisti del settore. Le Case farmaceutiche «hanno sviluppato molecole fantastiche nel corso degli ultimi dieci anni, perfettamente sicure e capaci di indirizzarsi con precisione sul loro bersaglio», dice Dolmetsch, prima di arrivare alla battuta finale: farmaci efficaci come un bicchiere d'acqua fresca. Anche se convinto di disporre di «metodi di scoperta molto più validi», riconosce che ci vorranno da cinque a otto anni prima di sapere se la strategia fondata sui nuovi sistemi genetici e su strumenti come le cellule staminali funziona davvero.

Per chi sta cercando di scoprire medicine nuove, tutto si riduce a individuare nuovi bersagli molecolari verso cui indirizzare un principio attivo sicuro, in modo da intervenire sui sintomi di una malattia. È una sfida estremamente ardua. Ancora non è chiaro se e come la conoscenza sempre più estesa dei problemi che possono intervenire a livello cerebrale in chi soffre di disturbi psichiatrici, possa condurre direttamente a questi farmaci. Ma dopo decenni di vicoli ciechi, oggi i ricercatori dispongono finalmente degli strumenti necessari per sperimentare con pazienza le strategie atte a intervenire. Una volta acquisito un sistema migliore per curare patologie come l'autismo e la schizofrenia, conclude Dolmetsch, «sarebbe un crimine non cercare di sfruttarlo». ■

*David Rotman è redattore di MIT Technology Review USA.*