

Aggressività e suicidio: aspetti genetici.

Giovanni B. Cassano e Alessandro Rotondo

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie.

Università di Pisa

Corrispondenza:

Dr. Giovanni B. Cassano

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie.

Via Roma, 67

56100 PISA

tel 050 835438

Il 1 luglio 1996 Margaux Hemingway, famosa e superpagata top-model, si toglieva la vita, esattamente nel trentacinquesimo anniversario del suicidio del suo grande nonno, lo scrittore Ernest Hemingway, esattamente come avevano fatto il suo bisnonno Clarence, suo zio Leicester e sua zia Ursula. La lunga e dolorosa lista di suicidi nella famiglia Hemingway conferma ed estende i dati degli studi genetico-epidemiologici che indicano una predisposizione genetica per i comportamenti autolesivi. Gli studi familiari dimostrano che i parenti di primo grado di soggetti con comportamento suicidario presentano un rischio di suicidio significativamente più elevato dei familiari dei controlli "sani". Viceversa, circa la metà dei pazienti affetti da diversi disturbi mentali e familiarità positiva per suicidio hanno almeno un tentativo di suicidio in anamnesi. Gli studi gemellari confermano i dati degli studi familiari ed indicano una predisposizione genetica per il suicidio. Se un tratto viene trasmesso geneticamente, la concordanza per quel tratto nei gemelli monozigoti, che sono geneticamente identici condividendo il 100% del loro patrimonio genetico, deve essere significativamente più elevata rispetto a quella riscontrata nei gemelli eterozigoti che condividono solo il 50% del corredo genetico, come tutti i fratelli. A conferma di ciò, una metanalisi degli studi gemellari pubblicati in letteratura indica che la concordanza per comportamento suicidario nei gemelli omozigoti è del 13.2% significativamente più alta dello 0.7% riscontrato nei gemelli eterozigoti (Roy et al, 1997). E' importante sottolineare che la concordanza fra gemelli omozigoti è ampiamente inferiore al quel 100% che ci attenderemmo se il comportamento fosse completamente sotto controllo genetico, indice, questo, che i fattori ambientali interagiscono in maniera rilevante con quelli genetici nel determinare il comportamento suicidario.

Una volta confermata la predisposizione ereditaria per il suicidio, è indispensabile chiarire che cosa si eredita, cioè, quali sono i fattori psicopatologici che inducono a condotte autolesive e qual'è il loro substrato neurochimico e genetico.

Scriveva Kay R. Jamison (Simpson e Jamison, 1999), nota per i suoi studi fondamentali sul disturbo bipolare e il suicidio: “Unless someone lives an unthinkably boring life, has no hopes that can be shattered, no love that can be lost, or transit from birth to death in a bubble above the frays of hearth, he or she experiences the same grieves or strains that, for a few, become the “cause” of death” (“A meno che qualcuno viva una vita terribilmente noiosa, non abbia alcuna speranza che possa essere distrutta, nessun amore che possa essere perduto, o viaggi dalla nascita alla morte in una bolla al di sopra dei conflitti della terra, egli o ella sarà sottoposto agli stessi dolori e alle stesse tensioni che per alcuni rappresentano la “causa” di morte”). Quindi, davanti agli inevitabili stress a cui andiamo tutti incontro, solo alcuni soggetti “predisposti” rispondono con la rinuncia totale, quella alla propria vita, in contraddizione con ogni principio di conservazione della specie. I dati della letteratura indicano, peraltro, che la predisposizione ereditaria ai comportamenti autolesivi è indipendente dalla concomitante presenza di malattia mentale, seppure quest’ultima possa rappresentare un importante evento scatenante. In un campione di 347 pazienti affetti da disturbi dell’umore o disturbi psicotici indistinguibili per gravità e durata di malattia, Mann (1999) ha riscontrato che solo la metà aveva in anamnesi almeno un tentativo di suicidio e che, nella maggior parte dei casi, questo era stato compiuto nelle fasi iniziali di malattia. Pertanto, questo gruppo mostrava una “predisposizione” verso il suicidio, mentre l’altra metà del campione era “resistente”, nonostante presentasse un quadro psicopatologico della medesima durata e gravità, I risultati di Mann trovano ulteriore supporto negli studi familiari di Brent e collaboratori (1996) che dimostrano l’indipendenza della predisposizione ereditaria per i comportamenti autolesivi dalla presenza di disturbi di asse I e/o II nella famiglia d’origine.

Un possibile modello per comprendere i meccanismi psicopatologici alla base delle condotte autolesive è illustrato in figura 1.

Fig. 1 around here

Il comportamento suicidario deriverebbe dall'interazione di fattori predisponenti, geneticamente determinati, caratterizzati da tratti personologici, come il disturbo borderline o antisociale di personalità, ed alti livelli di impulsività/aggressività, con fattori scatenanti, quali disturbi mentali, abuso di alcool e/o sostanze, fattori ambientali stressanti. Questo modello trova ampia conferma in letteratura. Ricordiamo, in particolare, gli studi di Mann (1999) in cui è stato riscontrato che pazienti con e senza comportamenti autolesivi, tutti affetti da disturbi dell'umore o disturbi psicotici, potevano essere differenziati in base alla maggiore frequenza nel primo gruppo di disturbo borderline di personalità, alti livelli di aggressività/impulsività e, soprattutto, elevata familiarità per suicidio, mentre il disturbo mentale di cui erano affetti e la sua gravità non costituivano fattori discriminanti. Importanti anche le osservazioni di Coccaro (1997) che dimostrano l'ereditabilità dei tratti personologici impulsivi ed aggressivi.

L'associazione di impulsività, aggressività e suicidio permette di postulare l'esistenza di un comune substrato neurobiologico e genetico per queste dimensioni psicopatologiche. Anche se vari sistemi neurotrasmettitoriali sono stati chiamati in causa, gli studi biochimici e di "neuroimaging" compiuti dagli anni '80 ad oggi confermano il ruolo chiave del sistema serotoninergico nella fisiopatologia delle condotte autolesive. Nei soggetti suicidi, in specie quelli che hanno compiuto atti particolarmente violenti e letali, come pure nei soggetti con alti livelli di aggressività ed impulsività, è stato riscontrato un deficit di trasmissione serotoninergica in specie nella corteccia prefrontale, con una conseguente riduzione della sua azione di inibizione dei comportamenti impulsivo-aggressivi originati a livello ipotalamico e limbico (Mann, 1999). I geni che controllano l'attività serotoninergica rappresentano, pertanto, ideali geni "candidati" per i comportamenti aggressivi ed impulsivi che sottendono le condotte autolesive. Infatti, mutazioni in questi geni potrebbero concorrere a determinare le alterazioni dell'attività serotoninergica osservate nei soggetti con comportamento impulsivo/aggressivo e suicidario. Negli ultimi anni sono stati studiati vari polimorfismi genici, in particolare quelli presenti nel gene della triptofano idrossilasi (TPH), l'enzima limitante nella sintesi della serotonina, e nel gene del trasportatore della serotonina (5-

HTT), responsabile della ricaptazione del neurotrasmettitore nel bottone sinaptico e, pertanto, della cessazione della sua attività nel vallo sinaptico. Due recenti metanalisi indicano che, mentre il gene della TPH non sarebbe coinvolto nell'eziopatogenesi delle condotte suicidarie (Lalovic e Turecki, 2002), il gene del 5-HTT potrebbe, invece, avere un ruolo importante (Lin e Tsai, 2004). Va sottolineato che nella maggior parte degli studi di associazione genetica sul suicidio il fenotipo clinico utilizzato era esclusivamente il comportamento suicidario. Questo, come si evince nel modello che abbiamo descritto (fig. 1) è un fenotipo "complesso" e, probabilmente, eterogeneo in cui entrano in gioco non solo variabili genetiche, ma anche variabili ambientali importanti. Un approccio alternativo, che potrebbe incrementare il potere statistico dell'analisi genetica, è quello di utilizzare fenotipi più omogenei, in cui la componente genetica abbia un peso maggiore, come i tratti personologici (aggressività, impulsività, dimensioni temperamentali) che predispongono al suicidio. Il gruppo di Siever ha recentemente dimostrato un'associazione fra polimorfismi del TPH e impulsività/aggressività in pazienti con disturbi di personalità (New et al, 1998). Anche il nostro gruppo di ricerca ha recentemente presentato i dati preliminari di uno studio che indica la presenza di associazione genetica fra un polimorfismo del gene del 5-HTT e misure di aggressività e di dimensioni temperamentali in soggetti con comportamento suicidario (Rotondo et al, 2004).

In base ai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il suicidio rappresenta la nona causa di morte nel mondo e la terza fra i 15 e i 34 anni. Gli studi genetici possono fare molto nella prevenzione di questa vera e propria emergenza sanitaria. L'identificazione di geni di suscettibilità e, conseguentemente, dei meccanismi eziopatologici alla base dei comportamenti autolesivi potrà facilitare l'individuazione di terapie più mirate, personalizzate e, in ultima analisi, più efficaci di quelle attualmente esistenti.

Bibliografia

Brent David A, Bridge J, Johnson Barbara A, Connolly J: Suicidal behavior runs in families. Arch Gen Psychiatry 53:1145-1152, 1996

Coccaro Emil F, Bergeman C.S., Kavoussi Richard J, Seroczynski A.D.: Heritability of aggression and irritability: A twin study of the Buss-Durkee Aggression Scales in adult males subjects. *Biol Psychiatry* 41:273-284, 1997.

Lalovic A, Turecki G: Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicidal behavior. *Am J Med Genet (Neuropsychiat Genet)* 114:533-540, 2002

Lin Pao-Yen, Tsai Guochuan: Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: Results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 55:1023-1030, 2004.

Mann J John, Wateraux Christine, Haas Gretchen L, Malone Kevin M: Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 156:181-189, 1999

Mann John J, Oquendo Maria, Underwood Mark D, Arango Victoria: The neurobiology of suicide risk: A review for the clinician. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 2):7-11, 1999.

New Antonia, Gelertner Joel, Nielsen David, Siever Larry J: Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet (Neuropsychiat Genet)* 81:13-17, 1998.

Simpson S G, Jamison Kay R: The risk of suicide in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 2): 53-56, 1999.

Rotondo Alessandro: Comportamento autolesivo nel disturbo borderline di personalità: aspetti clinici e genetici. *Ital J Psychopathol* 10 (suppl. 1):23, 2004.

Roy Alec, Rylander Gunnar, Sarchiapone Marco: Genetic studies of suicidal behavior. *Psychiat Clin N Am* 20:595-611, 1997.

Figura 1

