WHY ME? PROJECT
Studiare i gemelli per capire le basi delle psicosi maggiori

A cura di Paolo Brambilla, docente di Neurologia all'Università degli Studi di Milano

WHY ME? PROJECT (WM?P) è lo studio della connettività della sostanza bianca nella schizofrenia a livello di imaging, cellulare e genomico in gemelli monozigoti discordanti", condotta sotto la responsabilità di **Paolo Brambilla**, docente di Psichiatria all'Università degli Studi di Milano.

Si tratta di un innovativo progetto nato dalla collaborazione tra l'IRCCS Medea, l'Istituto Superiore di Sanità, la Fondazione Imago7, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) di Trieste, l'IRCCS Ca' Granda e l'Università degli Studi di Milano.

Il progetto è volto ad indagare le basi neurobiologiche delle psicosi maggiori, tramite lo studio di coppie di gemelli in età evolutiva che sono stati studiati mediante approcci innovativi di psicopatologia, neuroimaging, genetica ed epigenetica.

Recenti studi genetici e di neuroimaging suggeriscono che **le psicosi abbiano un alto tasso di ereditarietà** e siano caratterizzate da alterazioni di connettività cerebrale prefronto-limbica. Inoltre, **la predisposizione alla malattia sembra essere influenzata da meccanismi epigenetici,** che tuttavia rimangono largamente sconosciuti. In specifico, non è chiaro se le alterazioni di connettività cerebrale precedano il manifestarsi della malattia e se e come esse siano influenzate da meccanismi di neurotrasmissione ed epigenetici.

In questo ambito, il Why Me? Project (WM?P) si è proposto di identificare se gemelli a rischio per psicosi maggiori presentino - rispetto ai rispettivi gemelli non a rischio - alterazioni nell'interazione neuroni-glia e di connettività cerebrale favorite da modificazioni epigenetiche. Per raggiungere tale obiettivo, il progetto ha previsto l'integrazione di metodiche di analisi genomiche, molecolari, psicopatologiche e di neuroimaging d'avanguardia, la cui innovatività è risultata accentuata dall'applicazione a una popolazione gemellare. Infatti, **l'indagine dei profili di rischio in giovani coppie di gemelli fornisce un contesto ideale per lo studio delle interazioni genetico-ambientali e l'identificazione di marker neurobiologici del rischio di psicosi.**

La fase preliminare del progetto ha riguardato il reclutamento di un'ampia **coorte di gemelli di età compresa tra gli 8 e i 40 anni residenti nelle province lombarde di Bergamo, Como, Milano, Monza-Brianza e Varese.** Tale iter ha visto l'indispensabile contributo del **Registro Nazionale dei Gemelli**, afferente all'Istituto Superiore di Sanità (Dr.ssa Stazi e Dr. Fagnani), che attualmente raccoglie informazioni su circa 25.000 gemelli italiani distribuiti uniformemente per età e area geografica. Il progetto ha destato l'interesse di genitori di coppie di gemelli e gemelli adulti, che hanno aderito in gran numero all'iniziativa. Presso l'IRCCS Medea (Dr.ssa Nobile e Dr.ssa Mauri), le coppie di gemelli partecipanti sono state sottoposte ad **approfondite indagini psicopatologiche, di imaging a risonanza magnetica a 3T e a prelievi di materiale biologico**. La caratterizzazione clinica, oltre a identificare la presenza di problemi emotivi, sociali, di attenzione e comportamentali, ha permesso di **misurare il rischio psicotico di ciascun**

individuo. Coppie di gemelli selezionate – tra cui gemelli discordanti per rischio psicopatologico – sono state quindi confrontate in termini di 1) pattern di connettività cerebrale e neurotrasmissione glutamatergica tramite imaging a risonanza magnetica a 3T e a campo ultra-alto (7T) (Ing. Maggioni), 2) modalità di interazione neuroni-glia differenziati a partire da biopsie cutanee, 3) metilazione globale e contenuto dei retrotransposoni nel DNA genomico. Le indagini MRI a campo ultra-alto sono state svolte presso la Fondazione Imago7 di Pisa (Dr.ssa Tosetti), primo e unico centro italiano dotato di uno scanner di risonanza magnetica a 7T. Le avanzate indagini molecolari e genomiche sono state possibili grazie al prezioso contributo dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine (Prof. Beltrami e Dr.ssa Cesselli) e della SISSA di Trieste (Prof. Gustincich e Dr.ssa Finaurini).

Grazie a questo approccio analitico multilivello e di collaborazione tra centri di eccellenza, il WM?P si è rivelato originale e promettente nella ricerca di marker neurobiologici di rischio psicopatologico e nello sviluppo di strategie terapeutiche innovative.