

19.dicembre

Loneliness 4: epigenetica Il caso Jaspers

*Se leggo tanto, è nella speranza di incontrare un giorno
una solitudine più grande della mia.*

Emil Cioran



La solitudine, un fattore di rischio accertato per la morbilità sia mentale che fisica, è una preoccupazione crescente per la salute pubblica. Tuttavia, i meccanismi epigenetici alla base della morbilità correlata alla solitudine non sono ancora ben definiti.



Il team del Dipartimento di Biologia

Molecolare, Adelson School of Medicine, Ariel University, Ariel, 40700, Israele

Bowirrat A et al.

Neurogenetics and Epigenetics of Loneliness.

Psychol Res Behav Manag. 2023 Nov 29;16:4839-4857.

ha esaminato **il ruolo dei geni e delle varianti polimorfiche** del rischio di DNA associate che sono implicate nella solitudine tramite meccanismi genetici ed epigenetici e possono quindi indicare specifici obiettivi terapeutici.

Sono state condotte ricerche sui database *PubMed, Medline ed EMBASE* utilizzando termini specifici di **Medical Subject Headings** come *solitudine e geni, neuro- ed epigenetica, dipendenza, disturbi affettivi, alcol, anti-ricompensa, ansia, depressione, dopamina, cancro, cardiovascolare, cognitivo, ipodopaminergia, medico, motivazione, (neuro)psicopatologia, isolamento sociale e carenza di ricompensa.*

La revisione della letteratura narrativa ha prodotto raccolte ricorsive di prove scientifiche e cliniche, che sono state successivamente condensate e riassunte nelle seguenti aree chiave:

Antecedenti genetici: esplorazione di molteplici geni che mediano la ricompensa, lo stress, l'immunità e altre importanti funzioni vitali

Geni e salute mentale: esame dei geni collegati ai tratti della personalità e alle malattie mentali che forniscono approfondimenti sulla complessa rete di interazione che converge sull'esperienza della solitudine

Effetti epigenetici: indagine su casi di solitudine e isolamento sociale che sono guidati da metilazioni epigenetiche associate a esperienze infantili negative;

Correlati neurali: analisi degli stati affettivi e delle cognizioni correlati alla solitudine con un focus sulla carenza di ricompensa ipodopaminergica che si manifesta nel contesto di stress precoce, ad esempio la separazione materna, sottolineando l'importanza del sostegno genitoriale nella prima infanzia

L'identificazione dei contributi individuali da parte di vari fattori (epi)genetici offre opportunità per la creazione di approcci preventivi, diagnostici e terapeutici innovativi per gli individui che affrontano sentimenti persistenti di solitudine. Gli aspetti clinici e le prospettive terapeutiche associate all'attuale comprensione della solitudine vengono discussi sottolineando la rilevanza dei geni e delle varianti polimorfiche del rischio del DNA nel contesto della morbilità correlata alla solitudine.



Dipartimento di Psicologia, Università del Minnesota Twin Cities, Minneapolis, ha dimostrato che l'impatto della solitudine sulla multimorbilità potrebbe, in parte, operare attraverso la metilazione del DNA.

Freilich CD et al. Associations Between Loneliness, Epigenetic Aging, and Multimorbidity Through Older Adulthood. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2024 Dec 1;79(12):gbae169.

Infatti interruzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene portano a cambiamenti nell'espressione genica attraverso la metilazione dei fattori di trascrizione.

Freilich CD et al. How does Loneliness "get under the skin" to become biologically embedded? Biodemography Soc Biol. 2023 Oct-Dec;68(4):115-148.



Il team del **Pritzker School of Medicine**, Università di Chicago ritengono che gli studi più recenti su limitate regioni genomiche suggeriscono che i geni contribuiscono in piccola parte alle differenze nella solitudine e si

sovrappongono parzialmente ai geni che contribuiscono al nevroticismo, ma non alla depressione. Complessivamente gli studi genetici mostrano che è improbabile che i geni abbiano un effetto diretto sulla solitudine. Invece, i fattori ambientali determinano in modo dinamico il modo in cui vengono espressi i geni che contribuiscono alla solitudine..

Spithoven AWM et al Genetic Contributions to Loneliness and Their Relevance to the Evolutionary Theory of Loneliness. Perspect Psychol Sci. 2019 May;14(3):376-396.

La **metilazione del DNA** (che è un processo epigenetico che sopprime l'espressione genica) svolgerebbe un ruolo importante nel funzionamento del sistema di risposta allo stress umano aumentino il rischio di solitudine. Inoltre, i livelli di metilazione del DNA nei geni correlati allo stress possono essere influenzati da fattori ambientali stressanti, suggerendo un potenziale ruolo di mediazione della metilazione del DNA nell'associazione tra comportamenti genitoriali e solitudine. A tale riguardo "illuminante" è la ricerca degli psichiatri dell' **KU Leuven, di Lovanio**



, Si tratta di studio longitudinale di 3 anni che esplora le potenziali associazioni longitudinali bidirezionali tra solitudine, metilazione del DNA nei geni correlati allo stress e sia il supporto genitoriale percepito che il controllo psicologico.

Inoltre ha analizzato il potenziale ruolo di mediazione della metilazione del DNA nei geni correlati allo stress nelle associazioni tra genitorialità percepita e solitudine.

Il campione comprendeva 622 preadolescenti (55% ragazze, età M T1 = 10,77 anni, età SD T1 = 0,48) che sono stati seguiti dalla quinta alla settima elementare. Il supporto genitoriale, il controllo psicologico e la solitudine sono stati valutati annualmente tramite questionari di autovalutazione degli adolescenti e la metilazione del DNA è stata determinata da campioni di saliva.

I modelli di **panel cross-lapped (CLPM)** hanno rivelato che livelli più elevati di solitudine prevedevano un supporto genitoriale percepito inferiore e un controllo psicologico percepito superiore nel tempo, nonché una metilazione del DNA più elevata in alcuni geni correlati allo stress, ovvero il gene del **recettore dei glucocorticoidi (NR3C1)** e il **fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF)** degli psichiatri dell' **KU Leuven, di Lovanio**

Una **metilazione NR3C1** più elevata era predittiva di un supporto genitoriale percepito inferiore e di un controllo psicologico più elevato nel tempo.

Non è stata trovata alcuna prova di un ruolo di mediazione della metilazione del DNA.

I risultati longitudinali sfidano l'attuale attenzione sulla **metilazione del DNA** e sui comportamenti genitoriali come fattori di rischio per la solitudine adolescenziale. Invece, suggeriscono che la direzione meno considerata degli effetti, che implica che la solitudine predice la metilazione del DNA e aspetti della genitorialità come il supporto e il controllo psicologico, dovrebbe ricevere maggiore attenzione nella ricerca futura.

Koopmans Y et al Perceived Parental Support and Psychological Control, DNA Methylation, and Loneliness: Longitudinal Associations Across Early Adolescence. J Youth Adolesc. 2023 Oct;52(10):1995-2011.

La solitudine è un tratto umano complesso, altamente poligenico, che influenza l'espressione genica correlata al funzionamento infiammatorio e immunologico. Ad oggi, nessuno studio di associazione epigenomica sulla solitudine ha verificato se i siti differenzialmente metilati siano annotati a geni associati a processi infiammatori e immunologici.

Utilizzando i dati di metilazione del DNA di 281 singoli gemelli adulti dal Louisville Twin Study, Il team del Dipartimento di Psicologia, Università della California del Sud, Los Angeles, USA. ha eseguito un'analisi epigenomica della solitudine per colmare questa lacuna nella letteratura.

Nell'analisi sono stati utilizzati 169 gemelli per dare priorità alle sonde e testare le associazioni con l'accelerazione dell'età di metilazione del DNA e 56 coppie di gemelli monozigoti (MZ) indipendenti (112 individui) sono state utilizzate in un'analisi di replicazione all'interno della famiglia. Tra gli 837.274 siti analizzati, nessun sito sonda era statisticamente significativo a livello di genoma intero ($p < 5,97 \times 10^{-8}$), ma 25 siti suggestivi ($p < 5 \times 10^{-5}$) sono stati annotati a geni correlati a vari processi biologici, tra cui la risposta infiammatoria e le funzioni di legame proteico che estendono i risultati precedenti.

Le associazioni nominali in questi siti sonda suggestivi erano altamente correlate ($r = .72$) tra il campione di scoperta e il campione di replicazione della coppia MZ. Infine, la solitudine era significativamente correlata con la misura di metilazione del DNA DunedinPACE, suggerendo che livelli più elevati di solitudine erano associati a un'età epigenetica accelerata come quantificato da una misura che indicizza i cambiamenti longitudinali attraverso più sistemi di organi.

Beam CR et al Epigenome-wide association study of loneliness in a sample of U.S. middle-aged twins. Epigenetics. 2024 Dec;19(1):2427999.

GLP-1 online causa disturbi alimentari



L'aumento dei servizi di telemedicina che offrono farmaci per la perdita di peso come Ozempic ha suscitato preoccupazione tra gli operatori sanitari, con gli esperti che avvertono che questi trattamenti di facile accesso stanno aggravando i disturbi alimentari, ha riferito BLOOMBERG il 16 dicembre.



AJ Jasper, assistente sociale di 38 anni, è diventata una delle ultime vittime di questa tendenza, che ha portato a un pericoloso aumento dei tassi di ricadute tra le persone affette da disturbi alimentari.

Il **signor Jasper**, che era in fase di recupero dall'anoressia da due anni, si è rivolto alla telemedicina dopo essere stato sedotto dal marketing pervasivo di Ozempic e dalle facili "soluzioni rapide" per la perdita di peso. Senza alcuna consulenza di persona o follow-up, ha facilmente ottenuto una versione imitazione di Wegovy della Novo Nordisk nel giro di pochi giorni dalla compilazione di un modulo online, in cui avrebbe mentito sulla sua altezza e peso per qualificarsi per il farmaco, secondo il rapporto *di Bloomberg*.

Nel giro di pochi mesi, il **signor Jasper** perse il 30% del suo peso corporeo, finendo in ospedale con grave malnutrizione e provocando una ricaduta nella cura per l'anoressia. Gli esperti avvertono

che questi farmaci per perdere peso, non concepiti per persone con BMI basso o disturbi alimentari, mettono a grave rischio gli individui vulnerabili.

"Ne vedremo sempre di più", ha detto al notiziario Kimberly Dennis, CEO di SunCloud Health, dove il signor Jasper ha ricevuto le cure. La clinica ha già visto diversi casi in cui i pazienti hanno avuto ricadute dopo aver assunto questi farmaci.

L'industria della telemedicina, che è esplosa in un mercato da 54 miliardi di dollari, spesso ignora i controlli essenziali. Mentre alcune aziende affermano di utilizzare processi di screening, gli specialisti dei disturbi alimentari notano che molti pazienti con condizioni come l'anoressia sono abili nel mentire sui moduli di ammissione per ottenere i farmaci