

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Studio della Reattività Autoanticorpale Plasmatica in
Schizofrenia e Disturbo Bipolare su Colture Neuronali
Primarie Murine**

Relatore:

Gianluca Serafini

Correlatori:

Barbara Parisi, Andrea Escelsior

Candidata:

Federica Tattanelli

Anno Accademico 2025-2026

INDICE

ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	4
1.1 Immunopsichiatria: un Cambio di paradigma	4
1.2 Disturbi dello Spetto Psicotico	5
1.1.1 schizofrenia	7
1.1.2 disturbo bipolare.....	9
1.3 Ruolo dell’Immunità in Psichiatria	11
1.3.1 Autoanticorpi	12
1.3.2 Microglia.....	16
1.3.3 Linfociti e Citochine Pro-Infiammatorie	19
1.3.4 Morfologia Cerebrale e Infiammazione	20
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	21
3. MATERIALI E METODI	22
3.1 Reclutamento Coorte e Gestione dei Campioni	22
3.1.1 Reclutamento Coorte.....	22
3.1.2 Raccolta e Processamento dei Campioni	24
3.2 Modello Sperimentale in Vitro	24
4. RISULTATI	29
5. DISCUSSIONE	32
6. CONCLUSIONI	34
7. BIBLIOGRAFIA	35

ABSTRACT

Negli ultimi anni, i progressi dell'immunopsichiatria hanno evidenziato il ruolo delle alterazioni immunitarie nella patogenesi dei disturbi psichiatrici, suggerendo il coinvolgimento di meccanismi autoimmuni e neuroinfiammatori. In tale contesto, la presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni neuronali rappresenta un elemento di interesse sia per la comprensione della fisiopatologia che per l'identificazione di potenziali biomarcatori dei quadri clinici.

In questo studio abbiamo valutato la reattività autoanticorpale in pazienti affetti da Schizofrenia e Disturbo Bipolare, al fine di identificare eventuali pattern immunologici condivisi tra le due condizioni, e contribuire alla loro caratterizzazione utile ai fini diagnostici.

Gli esperimenti sono stati condotti incubando campioni di plasma di pazienti con schizofrenia, disturbo bipolare e soggetti di controllo su colture neuronali murine; il livello di autoreattività autoanticorpale è stato analizzato misurando l'intensità di fluorescenza mediante immunofluorescenza indiretta al microscopio a epifluorescenza.

I profili di reattività autoanticorpale sono risultati fortemente eterogenei all'interno del campione; ciononostante, il confronto tra i gruppi non ha fatto emergere differenze statisticamente significative o pattern patologia-specifici. Questi dati suggeriscono che l'autoreattività dei disturbi psichiatrici non segua profili specifici per patologia, bensì traiettorie individuali, evidenziando quindi la complessità e la natura multifattoriale delle alterazioni immunitarie nei disturbi psichiatrici.

.

1. INTRODUZIONE

1.1 Immunopsichiatria: un Cambio di paradigma

L'immunopsichiatria rappresenta un ambito di ricerca in rapida evoluzione, spinto dal crescente interesse volto ad indagare le interazioni tra il sistema immunitario ed il sistema nervoso centrale, al fine di chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base dei disturbi psichiatrici maggiori.

Nel contesto della schizofrenia e del disturbo bipolare, l'identificazione di autoanticorpi diretti contro antigeni neuronali ha consentito di ipotizzare una base patogenetica comune tra le due e ha aperto a nuove prospettive diagnostiche, in particolare per l'individuazione di potenziali biomarcatori in pazienti con esordio atipico o decorso fluttuante.

Attualmente, la diagnosi differenziale tra le due patologie rimane ancora fondata esclusivamente su criteri clinico-sindromici. Tuttavia, le ricerche sperimentali recenti evidenziano sempre di più la necessità di adottare un approccio più scientifico e trasversale guidato da evidenze biologiche, e che rivaluti le categorie tradizionali dei disturbi psichiatrici alla luce della fisiopatologia cerebrale e delle influenze sistemiche, con particolare riferimento alle componenti immunitarie ed endocrine.

In quest'ottica clinico-traslazionale, il presente lavoro di tesi si propone di analizzare, tramite la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta, il profilo autoanticorpale in pazienti affetti da disturbo bipolare e schizofrenia, comparandoli con il gruppo di controllo sano. L'obiettivo è quello di evidenziare l'eventuale presenza di un profilo immunologico condiviso tra le due condizioni ed indagarne le possibili ricadute in ambito diagnostico e terapeutico.

1.2 Disturbi dello Spetto Psicotico

In medicina, la comprensione dell'eziopatogenesi dei disordini biologici è fondamentale per definire strategie diagnostiche e terapeutiche più mirate. Nel campo della psichiatria, l'insorgenza delle patologie risponde a modelli multifattoriali in cui convergono e interagiscono suscettibilità genetica e fattori ambientali. Negli ultimi anni, l'interesse della comunità scientifica è volto verso un possibile ruolo dell'autoimmunità: in letteratura è stato infatti ipotizzato un coinvolgimento cruciale dell'intersezione tra il sistema nervoso centrale e il sistema immunitario, i quali rappresentano entrambi sistemi adattativi complessi in grado di rispondere agli stimoli ambientali e di interagire reciprocamente attraverso network molecolari, rendendo lo studio della neuroinfiammazione molto intrinsecamente articolato.

Tra le patologie psichiatriche, la Schizofrenia e il Disturbo Bipolare rivestono un ruolo di particolare interesse clinico. Questi disturbi hanno un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari, ed insorgono frequentemente in età giovane-adulta. È di grande interesse l'analisi della fase precoce di vita di soggetti psichiatrici, in quanto è noto come il substrato patologico possa iniziare a svilupparsi già durante lo sviluppo neuroevolutivo. A tal proposito, uno studio ha dimostrato come l'esposizione a traumi o gravi stress psicofisici durante l'infanzia incrementi significativamente il rischio di sviluppare schizofrenia e disturbo bipolare a causa dello stress, esercitando un effetto deleterio sui processi di mutazione cerebrale. ¹ Sotto il profilo immunologico, è stato documentato come in entrambe le condizioni siano incrementati i livelli di anticorpi sierici diretti contro le strutture neuronali, sia IgG che IgM, sebbene non sia stato ancora possibile identificare delle correlazioni univoche né tra le patologie, né per età o sesso. ²

Le principali manifestazioni cliniche sovrapponibili riguardano la sfera cognitivo-comportamentale e quella affettiva. Per quanto riguarda il dominio cognitivo, possono emergere alterazioni del pensiero come disorganizzazione ideativa, tangenzialità e deragliamento, unitamente a deficit dell'attenzione

e della memoria di lavoro, che nel disturbo bipolare sono più legati al tono dell'umore mentre nella schizofrenia mostrano un carattere più stabile ed ingravescente. Sul piano affettivo invece possono esserci sintomi depressivi significativi, instabilità dell'umore o disforia. Infine, sono comuni i sintomi cosiddetti negativi, come appiattimento emotivo, anedonia e sociale.

Queste sovrapposizioni sindromiche hanno portato alla definizione di quadri intermedi come il disturbo schizoaffettivo, nel quale coesistono sintomi psicotici e alterazioni dell'umore, configurando una condizione paragonabile alla schizofrenia che però non altera in modo altrettanto severo il funzionamento globale, simulando da questo punto di vista maggiormente il disturbo bipolare. Inoltre, questi disturbi si associano ad un alto rischio suicidario, il che pone lo studio delle loro basi biologiche su un piano di rilievo da parte di tutta la comunità scientifica e sanitaria.

L'eziologia dei disturbi psichiatrici non è ancora del tutto nota; tuttavia, è noto come essa sia multifattoriale, comprendendo fattori individuali e ambientali, che convergendo creano un'alterazione a livello dell'interazione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale. In questo contesto, alcuni autoanticorpi diretti contro neurorecettori sono stati associati alla comparsa di tratti psicopatologici. La risposta all'immunoterapia osservata in alcuni casi clinici supporta l'ipotesi che i meccanismi immuno-mediati svolgano un ruolo attivo nella patogenesi delle malattie psichiche³; essi sembrano infatti in grado di interferire con la neurotrasmissione e la plasticità sinaptica andando ad alterare sia la funzionalità delle cellule gliali che l'integrità delle strutture sinaptiche, correlandosi così alla sintomatologia comune osservata nei due disturbi, come sintomi psicotici, affettivi e cognitivi.

1.1.1 Schizofrenia

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico severo e cronico che esordisce nel giovane adulto. La prevalenza stimata è di circa l'1% della popolazione mondiale ⁴, i sintomi principali includono la dissociazione del pensiero e i fenomeni dispercettivi, come allucinazioni uditive, che sono la maggior parte delle volte di tipo imperativo. Emil Kraepelin, influente psichiatra tedesco, la descrisse come 'dementia precox' ipotizzandone un'origine organica. Tuttavia, l'impossibilità dell'epoca di dimostrarne la base endogena valse alla schizofrenia la definizione di "la tomba dei neuropatologi".

Negli ultimi decenni, con il progressivo sviluppo dell'immunopsichiatria, è stata ridefinita la comprensione di questo disturbo, evidenziandone l'impatto eziologico dei processi di neuroinfiammazione. In letteratura sono numerose le evidenze che correlano alterazioni del funzionamento del sistema immunitario con l'insorgenza e lo sviluppo di questa patologia. In questo contesto, un recente studio ha indagato il ruolo degli autoanticorpi nell'eziologia della schizofrenia, dimostrando come autoanticorpi target-specifici rinvenuti in questi pazienti siano correlabili direttamente alle alterazioni comportamentali tipiche della patologia. ⁵

Oltre alla componente autoanticorpale umorale, l'immunità cellulare esercita un ruolo cardine. In una metanalisi condotta su tessuti neurali post-mortem, è stato riportato l'aumento della densità e dell'attivazione della microglia (astrociti e oligodendrociti) soprattutto nella regione temporale, e sono stati trovati infiltrati di linfociti T CD3+ e CD20+ in regioni cerebrali quali ippocampo, lobo temporale medio e talamo, rilevanti per l'insorgenza di psicosi. ⁶ In parallelo è stato rilevato un incremento generale della trascrizione dei geni pro-infiammatori, aumentando la solidità dell'ipotesi dell'implicazione dell'immunità nella patogenesi della schizofrenia. In figura (fig. 1) vediamo una meta-regressione, rappresentata tramite un forest plot, che mostra come l'eterogeneità ottenuta negli studi presi in analisi dipenda principalmente dall'area cerebrale analizzata (moderatore localizzazione) e dal tipo di biomarcatore preso in esame (moderatore marker).

Infine, è stato osservato come i farmaci antipsicotici di comune impiego clinico abbiano anche un effetto immunomodulatorio, contribuendo alla riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie (come interferone e interleuchine) presenti nel sistema nervoso centrale durante le fasi acute di malattia⁷. Questo suggerisce come tali farmaci possano agire in modo sinergico non solo sul controllo dei sintomi psichiatrici, ma anche sullo spegnimento dei processi neuroinfiammatori coinvolti nella patogenesi del disturbo.

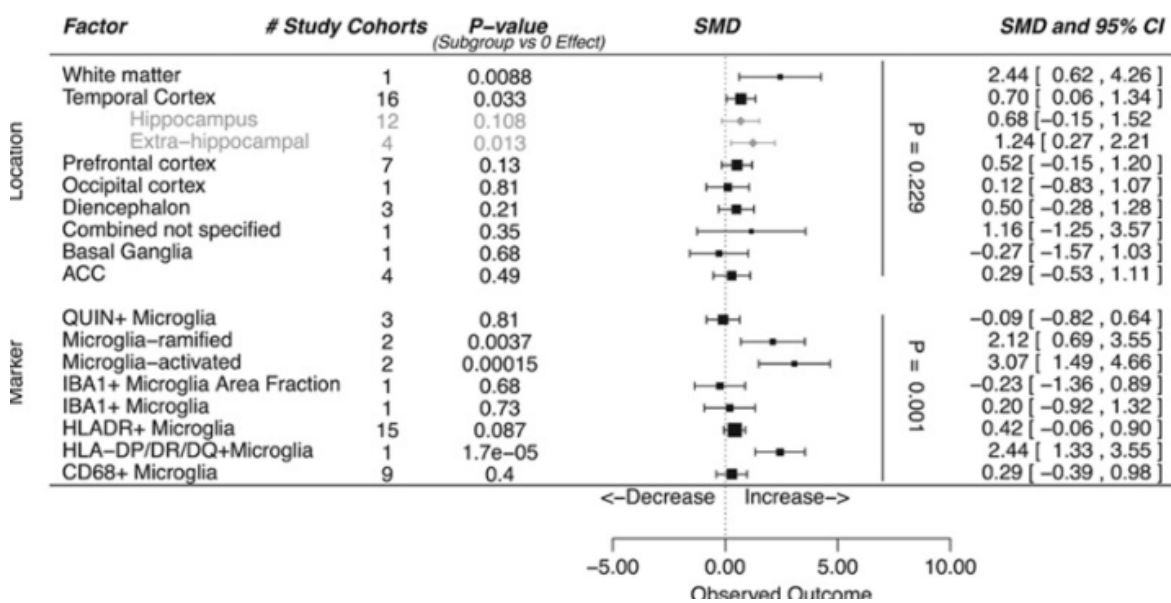


Figura 1: Forest plot rappresentativo dell'alta variabilità ottenuta nei risultati di analisi di attivazione della microglia in diversi studi effettuati su pazienti post-mortem di pazienti affetti da schizofrenia. Da Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies (2017).

1.1.2 Disturbo Bipolare

Il disturbo bipolare è una patologia dello spettro affettivo a decorso cronico e ricorrente caratterizzato da un'alternanza ciclica di fasi di depressione maggiore e fasi ipomaniacali o manicali.⁸ Rientra tra i principali disturbi psichiatrici maggiori e comprende, fra gli altri, il disturbo bipolare di tipo I, di tipo II, il disturbo ciclotimico, e le forme indotte dall'assunzione di sostanze. Inizialmente definito da Kraepelin come 'psicosi maniacodepressiva' in virtù di una supposta base organica ed una ereditabilità. L'eziologia, tuttavia, non è ancora del tutto nota, ma tra le ipotesi più accreditate c'è quella della neuroinfiammazione.

La neuroinfiammazione e la disregolazione autoimmune sono considerati fattori modulatori di malattia all'interno di un modello multifattoriale articolato. La complessa e alterata interazione tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario innesca infatti in meccanismi di danno cellulare sovrapponibili a quelli riscontrati nelle patologie autoimmuni sistemiche, quali citotossicità, stress ossidativo e compromissione della funzione mitocondriale, alimentando uno stato di neuroinfiammazione cronica a bassa intensità. In uno studio su pazienti bipolari, è stato riscontrato, durante le fasi acute di malattia, l'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-6, TNF- α), una maggior attivazione microgliale e la disfunzione della barriera emato-encefalica⁹; tali alterazioni, sebbene aspecifiche e condivise con altri disturbi psichiatrici, correlano significativamente con altri biomarcatori di malattia, quali alterazioni microstrutturali della sostanza bianca (WM), deficit metabolici e perturbazione della ritmicità circadiana.⁹

Le prove emergenti indicano che l'infiammazione sistemica cronica potrebbe svolgere un ruolo importante anche nel deterioramento delle strutture cerebrali critiche per le funzioni cognitive nei pazienti affetti da disturbo bipolare. La convergenza dei risultati rafforza la nostra comprensione delle complesse basi neurobiologiche di questi disturbi, e l'identificazione di marcatori infiammatori specifici di disturbo bipolare può essere di aiuto per futuri interventi terapeutici precoci. I progressi nel neuroimaging e nell'identificazione dei biomarcatori relativi alla disregolazione immunitaria e

alla neuroinfiammazione contribuiscono al miglioramento della nostra conoscenza della fisiopatologia del disturbo bipolare.¹⁰

Il farmaco più utilizzato per il trattamento di questi disturbi è il Litio, per la sua comprovata efficacia nella stabilizzazione dell'umore ed i suoi effetti di azione anti-suicidaria. Approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1974, oggi sappiamo che il litio ha potenti proprietà antivirali e immunomodulanti, verosimilmente correlati alla sua azione sulla sintesi delle prostaglandine e al suo ruolo di fattore neurotrofico e neuroprotettivo; esso infatti, tra gli effetti, modula l'attivazione della microglia attenuando la risposta infiammatoria del sistema nervoso centrale. Questo contribuisce non solo alla stabilizzazione dell'umore, ma anche alla prevenzione della progressione neurobiologica del disturbo, supportando il potenziale impiego di strategie a target infiammatorio nella gestione del disturbo bipolare.¹¹

1.3 Ruolo dell'Immunità in Psichiatria

La barriera ematoencefalica rappresenta una struttura giunzionale altamente selettiva che, in condizioni fisiologiche, limita il passaggio di mediatori infiammatori al sistema nervoso centrale, contribuendo quindi al mantenimento dell'omeostasi cerebrale. Tuttavia, in condizioni patologiche quali infezioni sistemiche, attivazione immunitaria sostenuta o stress cronico, la sua permeabilità e funzionalità possono alterarsi, consentendo alle cellule infiammatorie periferiche di attraversarla ed interagire con il sistema nervoso centrale. Si è ipotizzato che la neuroinfiammazione risultante, mediata da vari fattori neuroendocrini, immunitari ed infettivi, vada ad alterare le funzioni immunitarie intrinseche del sistema nervoso centrale date dalle cellule gliali. In particolare, la microglia, sottoposta ad uno stimolo infiammatorio persistente, va incontro ad un'attivazione cronica aberrante, perdendo la sua plasticità fisiologica ed incrementando la produzione di citochine pro-infiammatorie e di specie reattive all'ossigeno. Questo microambiente alterato induce un incremento patologico del pruning sinaptico, interferendo con la corretta maturazione delle connessioni neuronali e limitando lo sviluppo della riserva cognitiva del soggetto.¹²

Accanto ai meccanismi cellulari, lo studio dell'immunità umorale ha rivelato come, tra i pazienti con acuzie psichiatriche analizzati, il 12% presentasse autoanticorpi diretti contro antigeni neuronali non ancora pienamente caratterizzati¹³. A livello macroscopico, le ripercussioni a livello sinaptico determinano disfunzioni sostenute di circuiti deputati alla regolazione emotiva e alle funzioni cognitive superiori, traducendosi nell'ampio spettro sindromico riscontrato nei pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare.

1.3.1 Autoanticorpi

Gli autoanticorpi sono immunoglobuline prodotte dal sistema immunitario in seguito ad un'alterazione dei meccanismi di tolleranza immunologica centrale o periferica. In condizioni patologiche, possono raggiungere il SNC, dove possono legarsi selettivamente a recettori sinaptici ionotropici (come NMDA, AMPA, GABA), canali ionici e proteine mieliniche, contribuendo potenzialmente all'attivazione della cascata del complemento e inducendo al reclutamento microgliale, meccanismi chiave della neuroinfiammazione. Sebbene la loro presenza non sia né costante né specifica, la letteratura scientifica supporta, attraverso numerosi studi, l'ipotesi di un possibile coinvolgimento eziopatogenetico nei disturbi psichiatrici primari degli autoanticorpi diretti contro proteine espresse nel sistema nervoso centrale, configurandosi frequentemente nel siero di coorti cliniche.

Infatti, numerose evidenze riportano come gli autoanticorpi siano spesso presenti nel siero di pazienti psichiatrici; pertanto, la loro caratterizzazione rappresenta un importante ambito di ricerca al fine di identificare nuovi biomarcatori diagnostici e terapeutici. È rilevante osservare come la presenza di autoanticorpi risulti frequentemente associata alla sintomatologia psichiatrica nel contesto di diverse patologie non primariamente psichiatriche, suggerendo come tali autoanticorpi possano interagire con bersagli del sistema nervoso centrale, andando ad alterare processi neurobiologici riguardanti la sfera cognitivo-comportamentale.

Ad esempio, in alcune forme di encefalite autoimmune e nel teratoma ovarico predominano i sintomi neuropsichiatrici, quali letargia, allucinazioni o alterazioni dell'umore. Tale quadro clinico sembra essere correlato alla presenza di autoanticorpi diretti contro il recettore N-methyl-D-aspartato (anti-NMDA), suggerendo un suo possibile ruolo nell'insorgenza delle manifestazioni psichiatriche¹⁹. In figura (fig. 2) possiamo osservare come questi autoanticorpi siano stati rinvenuti nel siero di pazienti con psicosi ma senza la presenza di encefalite autoimmune evidente: essi potrebbero quindi avere una

relazione diretta con la psicopatologia, ma non si può ancora escludere che possano avere invece solo un effetto modulatore oppure rappresentare un epifenomeno. Nonostante gli sforzi della comunità scientifica, ad oggi nessun autoanticorpo risulta patognomonico di alcuna malattia psichiatrica.

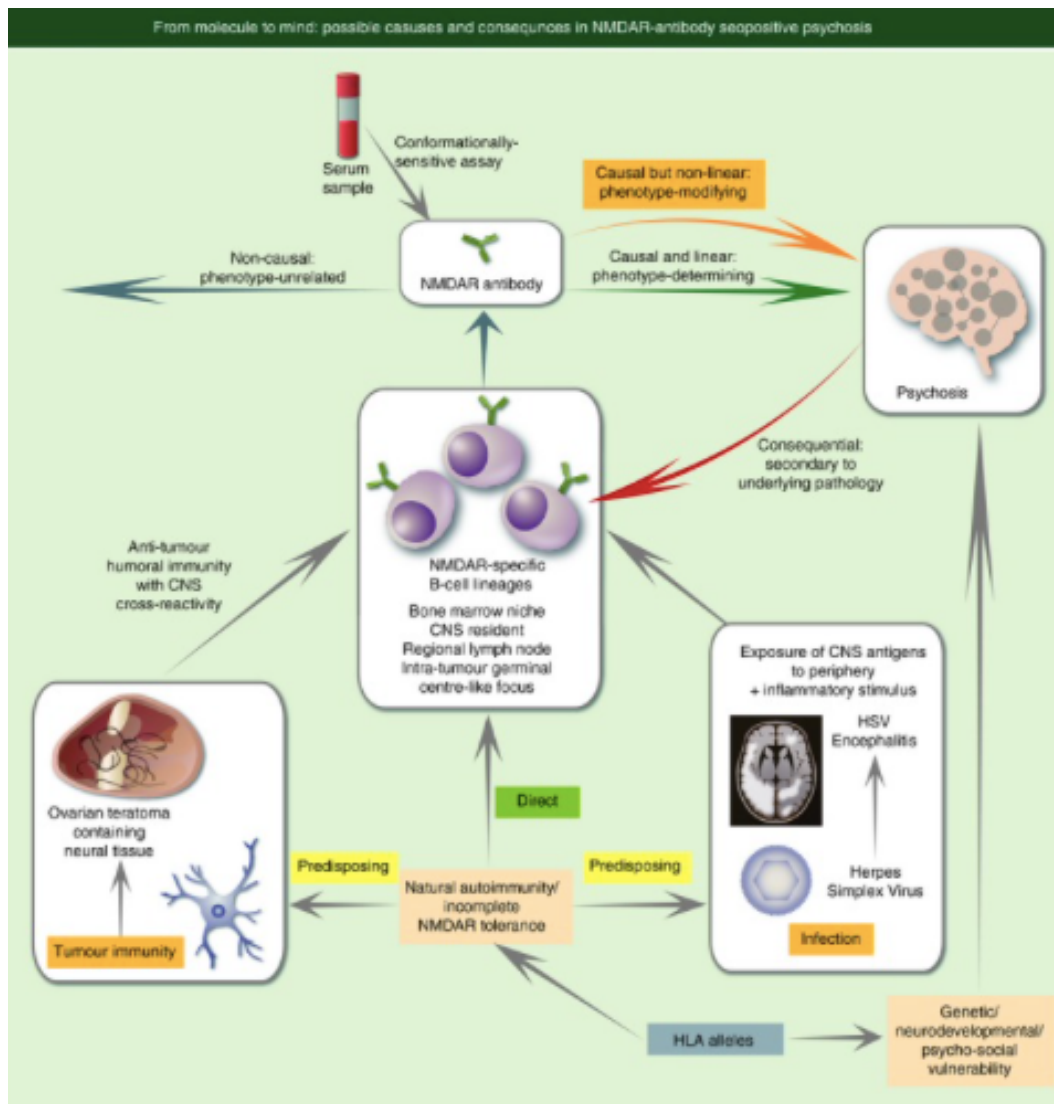


Figura 2: Rappresentazione schematica delle possibili cause di produzione di anticorpi anti-NMDAR e dei possibili effetti. Da Al-Diwani A.J. et al. Psychosis: an autoimmune disease? (2017)

Inoltre, nel disturbo bipolare e nella schizofrenia sono stati rilevati autoanticorpi che sembrano essere diretti contro, tra gli altri, i recettori alfa7-nicotinici dell'acetilcolina ($\alpha 7$ -nAChR)²⁰. Essi sono presenti sia nel muscolo scheletrico, nel quale hanno un ruolo esecutivo, che nel sistema nervoso centrale e nel sistema nervoso periferico, nei quali invece svolgono una funzione modulatoria, fungendo da mediatori della trasmissione sinaptica ed influenzando, ad esempio, l'umore e i sistemi di ricompensa. In figura (fig. 3) è possibile osservare la presenza e reattività di autoanticorpi diretti contro questi recettori nel siero umano, misurata tramite la tecnica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Dal pannello A, che riporta i risultati del saggio ELISA espressi come rapporto tra la densità ottica del campione (OD_{sample}) e quella del controllo positivo ($OD_{\text{positive control}}$), si evince come il tasso di anticorpi in grado di legare l'antigene sia altamente variabile tra singoli individui, mostrando una forte sovrapposizione tra i pazienti e i controlli sani. Il pannello B mostra invece il risultato dell'immunofluorescenza indiretta eseguita su linee cellulari trasfettate per overesprimere selettivamente il canale antigenico in esame; l'intensità del segnale fluorescente conferma l'affinità e la specificità di legame dell'anticorpo per il recettore target. Questo significa che sebbene sia documentabile una risposta autoimmune in un sottogruppo di pazienti bipolari e schizofrenici, la presenza di tali autoanticorpi non è patognomica²⁰.

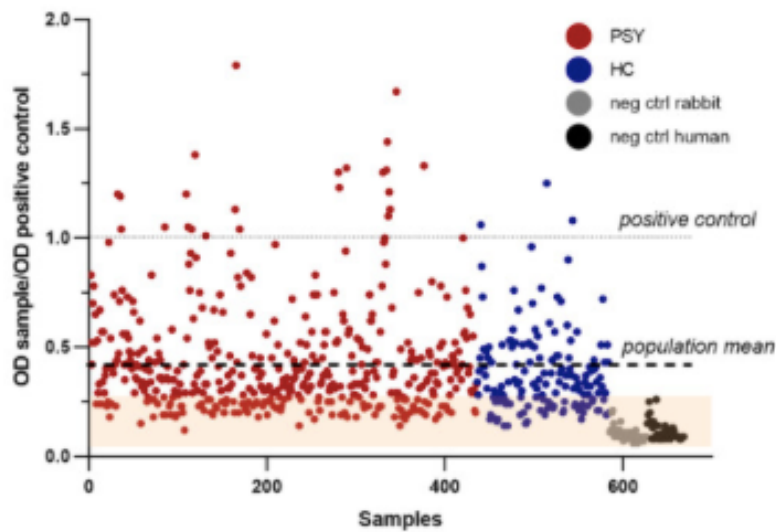
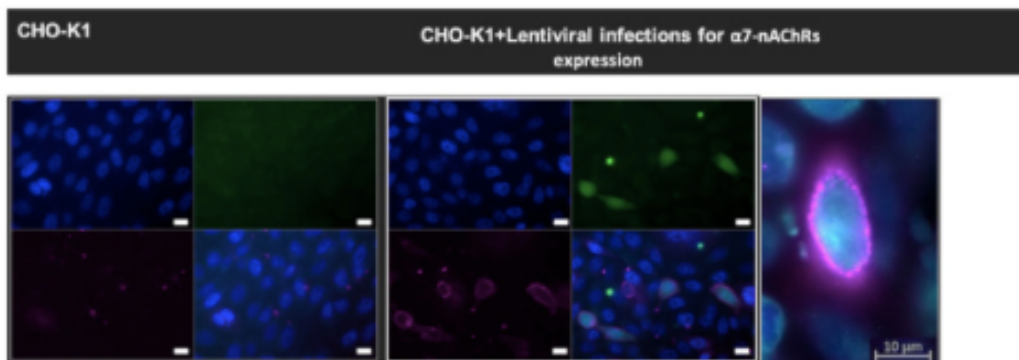
a**b**

Figura 3: : (A) Grafico rappresentativo riportante la concentrazione misurata tramite ELISA di autoanticorpi diretti contro il recettore $\alpha 7$ -nAChR in pazienti affetti da disturbo bipolare e schizofrenia, e in controlli sani. (B) Immagine rappresentativa di cellule CHO-K1 overesprimenti il recettore $\alpha 7$ -nAChR marcate attraverso immunofluorescenza per visualizzare la presenza di autoanticorpi sierici diretti contro il recettore $\alpha 7$ -nAChR. Da Darrau E., Jacquemet et al. Serum autoantibodies against $\alpha 7$ -nicotinic receptors in subgroups of patients with bipolar disorder or schizophrenia: clinical features and link with peripheral inflammation (2024).

Infine, in un recente studio sulla malattia psichiatrica associata agli autoanticorpi, sono stati rilevati processi infiammatori in strutture motorie quali i gangli della base, ed anche in strutture limbiche come l'amigdala e la regione dell'ippocampo: la distribuzione topografica dell'infiammazione rifletteva i sintomi clinici, quali disordini del movimento, comportamenti anomali e deficit di memoria.²¹

I disturbi psichiatrici associati alla presenza di autoanticorpi diretti contro target neurali possono essere classificati come malattie psichiatriche immuno-mediate quando questi autoanticorpi si riscontrano in combinazione con caratteristiche cliniche specifiche e segni di infiammazione del sistema nervoso centrale, rilevati attraverso neuroimaging o analisi di biomateriali come il liquido cerebrospinale (CSF) ²². In questi casi il biomarcatore può essere sia diagnostico che terapeutico, poiché può indicare una potenziale risposta ai trattamenti immunomodulanti.

1.3.2 Microglia

La microglia rappresenta l'elemento cardine dell'immunità innata presente a livello centrale, ed è cruciale per il pruning sinaptico durante lo sviluppo precoce del cervello e per la plasticità sinaptica nell'adulto. Essa costituisce il 20% della popolazione totale di cellule gliali ed ha il compito di analizzare all'interno del SNC l'eventuale presenza di neuroni danneggiati o agenti infettivi per rimuoverli. Un'alterazione precoce nel meccanismo di pruning, che può essere causata da molteplici fattori ambientali (come traumi, utilizzo prolungato di sostanze stupefacenti o infezioni) combinati con fattori individuali, potrebbe modificare sostanzialmente i circuiti neuronali dell'individuo, contribuendo alla creazione di un substrato per la patologia psichiatrica (fig. 4). ⁴

La microglia è al centro di numerosi studi volti a comprendere il suo ruolo nei processi di pruning sinaptico e a sviluppare strategie terapeutiche che possano modulare tali meccanismi nei disturbi psichiatrici: in uno studio recente è stato dimostrato come sia aumentata la trascrizione genica in cellule, quali microglia e macrofagi, a livello del mesencefalo nei pazienti schizofrenici, e alterata in quelli bipolari. Questo suggerisce che trattamenti immunoterapici target specifici rivolti a queste popolazioni cellulari possano ripristinare la funzione microgliale, attenuando la sintomatologia dei pazienti durante la fase acuta infiammatoria. ¹⁴

La microglia attivata rilascia molteplici citochine e chemochine in grado di modulare l'attività sinaptica e la trasmissione di neurotrasmettitori. Ad esempio, il rilascio di IL-1 β e TNF- α può inibire la sintesi di neurotrasmettitori chiave, portando ad uno squilibrio associato alla disregolazione dell'umore. È ormai ampiamente documentato come questi mediatori infiammatori influenzino regioni cerebrali e sistemi coinvolti proprio nella regolazione dell'umore, tra le quali è importante sottolineare l'asse-ipotalamo-ipofisario, che nell'infiammazione cronica può incrementare i sintomi cognitivi ed emotivi ¹⁵.

Inoltre, l'attivazione microgliale, esacerbata proprio dallo stress cronico, può portare ad alterazioni della neurotrasmissione glutammatergica, i quali rappresentano la principale via eccitatoria del SNC, essenziale per la trasmissione sinaptica, l'apprendimento, la memoria e la plasticità neuronale, creando un substrato per la fisiopatologia di disturbi psichiatrici, come la depressione. In figura (fig. 5) viene riportato il risultato di uno studio che mostra come l'ipofunzionalità sinaptica nella schizofrenia sia associata non solo ad una maggior vulnerabilità sinaptica, ma soprattutto ad una iperattivazione microgliale, causando quindi l'eccessivo pruning sinaptico che comporta deficit cognitivi e rigidità emotiva.

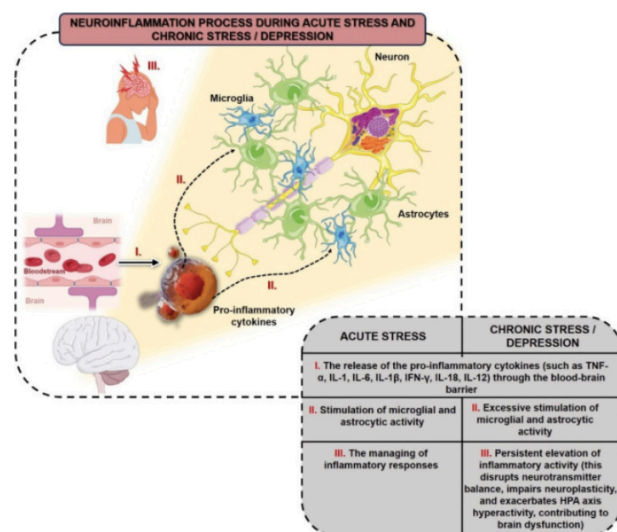


Figura 4: Rappresentazione schematica dei processi di neuroinfiammazione durante stress acuto e cronico. Da Salcudean A., Bodo C. Neuroinflammation – a crucial factor in the pathophysiology of depression – a comprehensive review (2025).

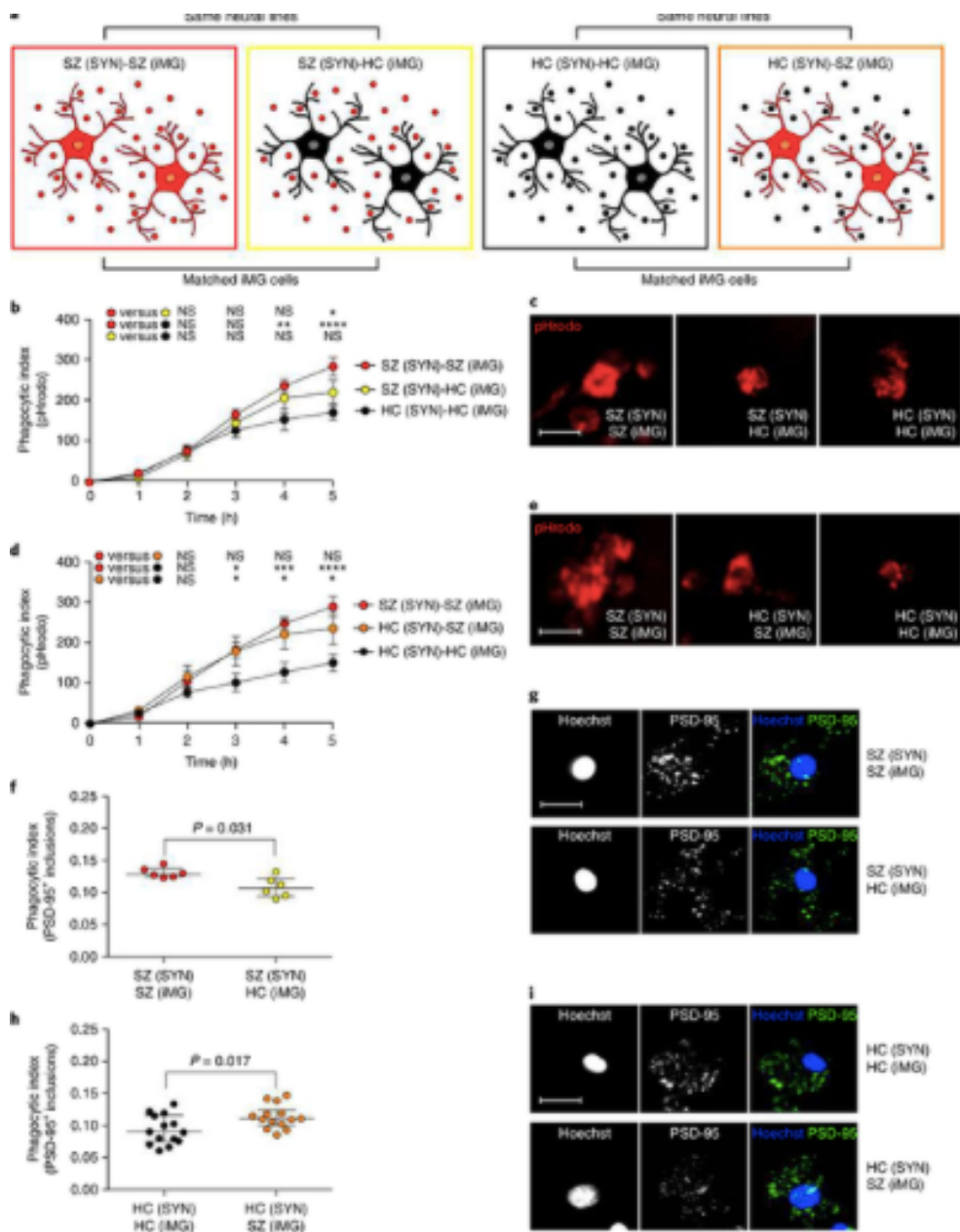


Figure 5: Rappresentazione del meccanismo di pruning sinaptico aberrante mediato dalla microglia nella schizofrenia. Da Sellgren C., Gracias J. et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning (2019).

1.3.3 Linfociti e Citochine Pro-Infiammatorie

Nei pazienti schizofrenici e bipolari sono state descritte correlazioni tra l'aumento delle citochine proinfiammatorie ed alterazioni a livello centrale. Tra queste, le principali sono IL-6, TNF- α , IL-1 β . Esse contribuiscono allo stato infiammatorio sistemico di basso grado presente in alcuni pazienti psichiatrici; attraversando la barriera emato-encefalica, infatti, attivano la microglia provocando, oltre allo stato infiammatorio locale, un eccessivo pruning sinaptico e contribuendo quindi al deterioramento cognitivo.

Una delle principali ipotesi eziologiche descritta in un recente studio riguardo l'infiammazione e le alterazioni immunologiche, a carico soprattutto dei linfociti T, correla l'aumento a livello ematico dei linfociti T CD4+ con uno stimolo alla migrazione dei linfociti T CD8+ citotossici nel sistema nervoso centrale, con evidenze di danno alla sostanza bianca e riduzione dello spessore della corticale, con conseguente compromissione della connettività in circuiti coinvolti nella regolazione dell'umore. In uno studio effettuato su zebrafish, uno degli organismi modello più rilevante negli ultimi anni, è stato osservato come l'effetto dello stress citochinico sia rilevante anche nell'interazione tra sistema nervoso centrale e microbiota, contribuendo alle ipotesi di complessità sistemica riguardo l'eziologia dei disturbi psichiatrici ¹⁶.

Inoltre, è stato osservato come nella schizofrenia i linfociti CD3+, che includono il 70% del totale dei linfociti nel sangue, risultino incrementati in queste patologie, più significativamente nei pazienti cronici. ¹⁷

Nel complesso, schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore (MDD) sono stati associati a livelli alterati di citochine circolanti; tuttavia, poiché il profilo di alterazione delle citochine ed il suo impatto clinico non sono stati ancora confrontati direttamente tra i diversi disturbi, non esiste ancora una chiara descrizione di legame causale diretto tra segni e sintomi di malattia. Restano comunque utili per la stratificazione dei pazienti e per le relative implicazioni terapeutiche ¹⁸.

1.3.4 Morfologia Cerebrale e Infiammazione

Le modifiche morfologiche nelle aree cerebrali coinvolte nelle psicopatologie rappresentano un campo di crescente interesse, sebbene le evidenze disponibili siano ancora limitate. Uno studio di neuroimaging recente evidenzia come alcune modifiche della struttura di regioni cerebrali specifiche siano associate a stati pro-infiammatori in pazienti con disturbi psichiatrici. Nello specifico, è stato rilevato come un aumento del volume della zona anteriore dell'insula (regione coinvolta nella regolazione emotiva) sia correlato ad ansia severa e ad un aumento di citochine pro-infiammatorie²³. Le prime analisi sono state eseguite per ciascuna regione bilateralmente al fine di individuare quelle con rilevanza statistica. L'aumento delle citochine pro-infiammatorie si associa anche ad un'involuzione della corteccia cerebrale, con la conseguente alterazione delle connessioni neuronali responsabili dei circuiti alla base delle nostre funzioni cognitive.

Tuttavia, la relazione tra la morfologia cerebrale e l'infiammazione, specie associata ad autoanticorpi, è difficile da riscontrare mediante tecniche di neuroimaging strutturale e funzionale quali, rispettivamente, RM o FDG-PET (Fig. 6).

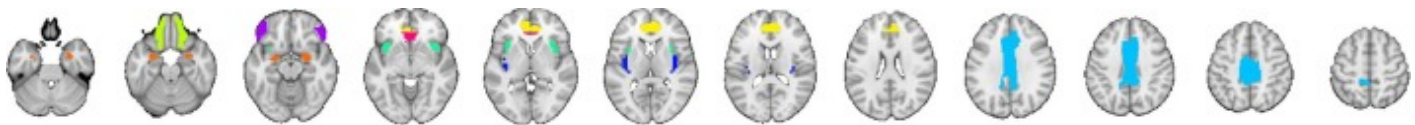


Figura 6., Tomogrammi cerebrali rappresentativi ottenuti mediante RM. Da Hansen N. et al. *Immunopsychiatry – innovative technology to characterize disease activity in autoantibody – associated psychiatric diseases* (2022).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'ipotesi portata avanti da questa tesi supporta la teoria secondo la quale l'immunità sia implicata nella patogenesi dei disturbi psichiatrici, con particolare attenzione agli autoanticorpi diretti contro antigeni neurali.

L'obiettivo centrale di questo studio è quello di valutare l'autoreattività contro antigeni specifici neuronali dei plasmi di pazienti bipolari e schizofrenici, al fine di comprendere se un livello di autoreattività specifica possa essere associato ad una di queste condizioni, ed essere quindi un dato rilevante per la caratterizzazione degli autoanticorpi presenti in queste patologie, utile specialmente ai fini diagnostici.

A questo scopo, sono state utilizzate come modello sperimentale colture primarie di corteccia murine, in cui sono stati incubati i sieri di 130 persone tra pazienti bipolari, schizofrenici e quelli appartenenti al gruppo di controllo. Queste sono state poi incubate con un anticorpo α -human marcato con un fluoroforo ed analizzate tramite immunofluorescenza (IF) indiretta per rilevare la presenza degli immunocomplessi formati dagli autoanticorpi; infine, l'intensità di fluorescenza rilevata nelle tre condizioni sperimentali è stata paragonata per individuare un eventuale pattern immunologico condiviso.

3. MATERIALI E METODI

Il presente studio è stato condotto allo scopo di valutare la presenza di possibili alterazioni specifiche e correlabili tra schizofrenia e disturbo bipolare, in autoanticorpi sierici o nella componente linfocitaria B di pazienti affetti da una delle due patologie.

Le immagini sono state acquisite con un microscopio a epifluorescenza, l'intensità del segnale Mean Fluorescence Intensity (MFI) è stata misurata tramite il software Imagej/Fiji ed infine l'analisi statistica è stata effettuata con il software Prism-GraphPad.

3.1 Reclutamento Coorte e Gestione dei Campioni

3.1.1 Reclutamento Coorte

Il nostro studio ha analizzato una coorte di 130 pazienti (48 affetti da disturbo bipolare, 45 schizofrenici e 37 appartenenti al gruppo di controllo) reclutati dalla Clinica Psichiatrica dell'Ospedale Policlinico San Martino, affiliato con l'Università di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI). I criteri di inclusione comprendevano pazienti tra i 18 e i 65 anni con diagnosi di disturbo bipolare o schizofrenia secondo le linee guida del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-quinta edizione (DSM-5). Dopo che il comitato etico del IRCCS Ospedale Policlinico San Martino ha approvato lo studio, i pazienti sono stati convocati per firmare il consenso informato.

Proseguendo, sono stati utilizzati dei campioni di plasma di 130 soggetti mediante un approccio sperimentale integrato articolato in due distinti moduli analitici. Nel primo caso, è stata eseguita la caratterizzazione fenotipica e quantitativa delle sottopopolazioni linfocitarie B periferiche mediante citofluorimetria per evidenziare eventuali correlazioni con gli autoanticorpi in analisi; in parallelo, sono state incubate colture primarie neuronali murine con i campioni plasmatici. Successivamente, sono state eseguite analisi del segnale del legame autoanticorpale mediante immunofluorescenza indiretta, seguite da acquisizione ed analisi delle immagini tramite microscopia a epifluorescenza, per evidenziare eventuali pattern di reattività specifica.

PARAMETRO	TD	BD	SZ
N. PAZIENTI	36	46	45
SESSO (M/F)	18/18	28/18	26/19

Tabella 1: Numerosità pazienti selezionati TD = controlli tipici; BD = disturbo bipolare; SZ = schizofrenia; MFI = Mean Fluorescence Intensity; ROI = Region of Interest

3.1.2 Raccolta e Processamento dei Campioni

I campioni di sangue periferico sono stati raccolti in provette da 10 ml contenenti acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) come anticoagulante. Al fine di preservare l'integrità delle componenti proteiche e anticorpali, tutti i campioni sono stati processati entro un'ora dal prelievo. La separazione della frazione plasmatica è stata ottenuta mediante centrifugazione a 1000g per 15 minuti a 4 °C. Successivamente, il surnatante plasmatico è stato accuratamente prelevato e trasferito in una provetta sterile da 15 ml garantire l'uniformità del lotto. Il plasma è stato infine suddiviso in aliquote da 200µl in microtubi sterili e immediatamente trasferito in un congelatore a -80 °C per la conservazione a lungo termine fino al momento dell'analisi

3.2 Modello Sperimentale in Vitro

3.2.1 Preparazione e Mantenimento Colture Primarie Neuronali

La coltura primaria neuronale è una tecnica in vitro nella quale i neuroni post-mitotici vengono isolati e mantenuti in vita in condizioni controllate. In immunopsichiatria essa è utilizzata al fine di simulare gli effetti di alterazione dei fattori immunitari sulla funzione neuronale.

Le preparazioni neuronali sono state allestite a partire da corteccia di embrioni di topo C57B16/j al giorno gravidico 18 giorni (E18).

La preparazione consta di diverse fasi:

1. **Coating supporti:** precede di un giorno la preparazione. La procedura è eseguita in regime di sterilità sotto cappa biologica a flusso laminare.

- ❖ Preparazione di Poly-L-lysina (PLL) [0.1mg/ml] in Buffer Borato Borato pH = 9 (acido borico 40mM, tetraborato di sodio decaidrato 2,5mM) sterile
- ❖ Incubazione supporti coating per almeno 2 h a 37°C
- ❖ Due lavaggi in acqua milliQ sterile
- ❖ Asciugatura sotto cappa dei supporti aperti

2. **Dissezione:** eseguita sotto il microscopio stereotassico su ghiaccio. Si procede con l'estrazione del cervello, la rimozione delle meningi, e l'estrazione della corteccia. L'intera procedura viene eseguita in HBSS freddo.

3. **Dissociazione:** La procedura è eseguita in regime di sterilità sotto cappa biologica a flusso laminare.

- ❖ Le cortecce vengono lavate due volte in HBSS sterile
- ❖ Dissociazione chimica con digestione enzimatica in 0.25% di tripsina per 25 min a 37°C
- ❖ Le cortecce vengono lavate nel mezzo di piastratura sterile (Neurobasal + 10% FBS + 1% Glutamax 100-X + % penicillin–streptomycin).
- ❖ Si procede alla dissociazione meccanica attraverso pipettature consequenziali con le pipette P1000 e P200
- ❖ Filtrazione con filtro cellulare 0.4 µm
- ❖ Piastratura 80.000 cellule/pozzetto in pozzetti da 16mm con coating PLL in mezzo di piastratura
- ❖ Incubazione per 2 h in atmosfera umidificata a 37°C e 5% CO₂
- ❖ Sostituzione terreno con mezzo di mantenimento sterile (Neurobasal + 10% B-27 + 1% Glutamax 100-X + % penicillin–streptomycin).

3.2.2 Citofluorimetria

La citofluorimetria è una tecnica di laboratorio che consente di misurare e analizzare simultaneamente caratteristiche dimensionali, strutturali e fenotipiche di cellule sospese in un fluido, come i linfociti B periferici. Nel nostro esperimento, sono stati crociati i soggetti presenti nel database riguardante gli autoanticorpi e quello sui linfociti B, ma non sono state evidenziate differenze significative tra pazienti schizofrenici, bipolari e i soggetti del gruppo di controllo per queste sottopopolazioni di linfociti B, portando quindi all'annullamento dell'ipotesi di correlazione.

Popolazione principale	Sottopopolazione	Fenotipo finale
B cells	IgM ⁺ IgD ^{low}	MZ-like
B cells	SW	ASC / PB
B cells	SW	ASC / PC
B cells	SW	ASC / pre-PB
B cells	SW / Mature	Classical Memory
B cells	SW / Mature / Classical Memory	IgG ⁺
B cells	SW / Mature	DN
B cells	USW / CD27 ⁻	Naive
B cells	USW / CD27 ⁻	Transitional (Tr)

Tabella 2: tabella rappresentativa delle sottopopolazioni di cellule B esaminate: B cells, IgM⁺IgD^{low}, Mz-like, SW, ASC, PB, PC, pre-PB, Mature, Classical Memory, IgG⁺, DN, USW, CD27⁻, Naive e Tr. Abbreviazioni: **SW** = switched B cells, **USW** = unswitched B cells, **ASC** = antibody-secreting cells, **PB** = plasmablasts, **PC** = plasma cells, **pre-PB** = pre-plasmablasts, **DN** = double negative B cells, **MZ-like** = marginal zone-like B cells, **Tr** = transitional B cells

3.2.3 Saggio di Immunofluorescenza Indiretta

L'immunofluorescenza è una tecnica di laboratorio utilizzata per rilevare la presenza e la localizzazione di specifici antigeni, all'interno di cellule o tessuti, mediante l'impiego di anticorpi marcati con fluorocromi.

La procedura viene eseguita su neuroni a 14DIV (14 days in vitro). L'esperimento è stato eseguito in duplicato per ogni campione e per ogni controllo sperimentale.

1. Due lavaggi in buffer salino tamponato con fosfato (PBS)
2. Fissaggio in 4% di paraformaldeide (PFA) per 10 min a temperatura ambiente
3. Tre lavaggi in PBS
4. Permeabilizzazione con 0.1% Triton-X in PBS per 10 min a temperatura ambiente
5. Tre lavaggi in PBS
6. Bloccaggio siti aspecifici di legame attraverso incubazione in soluzione di bloccaggio (5%FBS + PBS) per 30 min a temperatura ambiente
7. Incubazione overnight con campioni di plasma diluiti 1:200 in soluzione di bloccaggio. I controlli sperimentali sono stati incubati con sola soluzione di bloccaggio
8. Tre lavaggi in PBS
9. Incubazione per 2h a temperatura ambiente con anticorpo secondario Alexa Fluor anti-human coniugato a fluorocromo 488 diluito in 1:500 in soluzione di bloccaggio
10. Tre lavaggi in PBS
11. Colorazione nuclei attraverso incubazione con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindolo) 0.1 mg/ml per 10 minuti a temperatura ambiente
12. Tre lavaggi in PBS

3.2.4 Microscopia

Il segnale emesso dall'anticorpo secondario Alexa Fluor α -human 488 è stato acquisito con un microscopio invertito a epifluorescenza Olympus IX81 (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) equipaggiato con obiettivo 40x ad aria. I parametri di acquisizione sono stati mantenuti costanti per tutti i campioni.

3.2.5 Analisi

L'analisi del segnale di fluorescenza è stata eseguita con il software ImageJ/FIJI. In ogni campione, il segnale è stato misurato come Mean fluorescence intensity (MFI) all'interno di maschere (ROI) per selezionare l'area di singoli neuroni. A ogni misura è stata sottratta la MFI del background, misurato sui controlli sperimentali. L'intensità di fluorescenza finale per ogni soggetto è rappresentata dalla media tra le MFI (sottraendo la MFI del background) misurate nei diversi neuroni dello stesso campione.

L'analisi statistica tra i diversi gruppi sperimentali è stata eseguita con il software Prism-GraphPad versione 7.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). La distribuzione dei dati è stata valutata mediante il test di normalità di D'Agostino-Pearson ($n > 6$). Il confronto tra due gruppi di campioni con distribuzione normale è stato effettuato utilizzando l'unpaired Student's two-tailed t-test con correzione di Welch, mentre due gruppi con distribuzione non gaussiana sono stati confrontati mediante il test U di Mann-Whitney. Per il confronto tra più di due gruppi sperimentali sono state utilizzate, a seconda della distribuzione dei dati, l'ANOVA a una o due vie (seguita dal test di confronto multiplo di Bonferroni) oppure l'ANOVA di Kruskal-Wallis (seguita dal test di confronto multiplo di Dunn). Il livello di significatività è stato fissato a $p < 0,05$. I dati sperimentali sono espressi come media \pm errore standard della media (SEM) per numero campioni (n), come riportato nelle legende delle figure.

4. RISULTATI

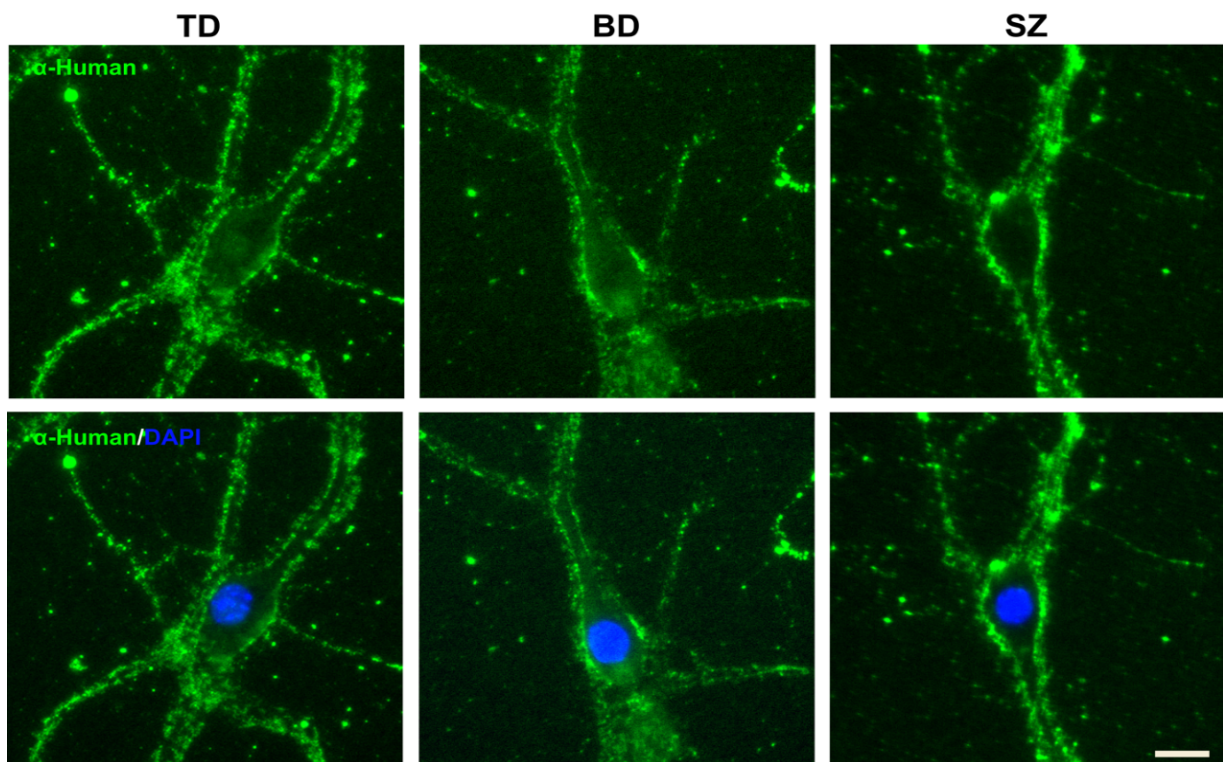
Al fine di valutare la presenza di profili immunologici specifici, sono state paragonate le intensità medie di fluorescenza (MFI) dei tre gruppi sperimentali: soggetti di controllo sani (TD), pazienti affetti da disturbo bipolare (BD) e pazienti affetti da schizofrenia (SZ).

L'analisi quantitativa eseguita non ha evidenziato differenze significative dei livelli di immunofluorescenza tra i tre gruppi (valori mostrati in Tabella 2). Come mostrato nella figura descrittiva (fig. 7, pannello A), il segnale verde (anticorpo α -human) indica la presenza e la distribuzione degli autoanticorpi sierici dei pazienti che hanno legato gli antigeni neuronali nella coltura, mentre la colorazione in blu (DAPI) evidenzia i nuclei cellulari (Fig. 7, pannello A). L'intensità della fluorescenza verde è direttamente proporzionale ai livelli di legame autoanticorpale.

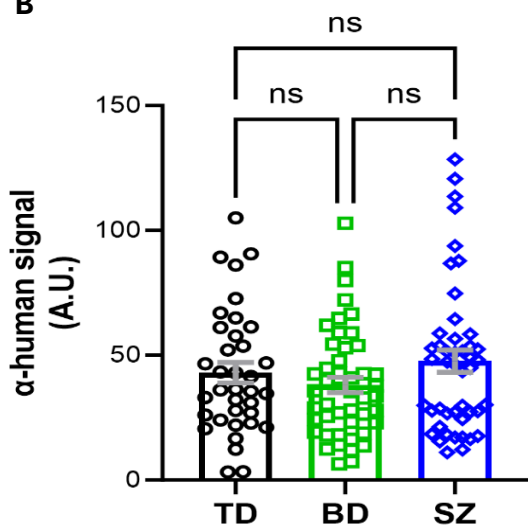
La quantificazione del segnale di fluorescenza MFI in verde non ha mostrato differenze significative tra i tre gruppi sperimentali (fig. 7, pannello B). L'analisi della distribuzione dei singoli punti, in cui ciascun punto rappresenta un singolo soggetto, evidenzia una marcata eterogeneità interindividuale. Tali dati indicano che il livello di autoreattività anticorpale globale non si associa in modo specifico a nessuna delle due condizioni patologiche, risultando complessivamente sovrapponibile a quello riscontrato nei controlli sani.

Successivamente, per verificare se potesse esistere un'ulteriore differenziazione macroscopica tra la popolazione sana e quella patologica, i dati dei pazienti affetti da disturbo bipolare e schizofrenia sono stati accorpati in un'unica categoria globale di pazienti affetti da psicosi (PSI) (fig. 7, pannello C). Tuttavia, anche in questo secondo livello di analisi, l'assenza di significatività statistica ha confermato l'omogeneità dei livelli di legame autoanticorpale tra il gruppo di controllo e l'intera coorte clinica.

A



B



C

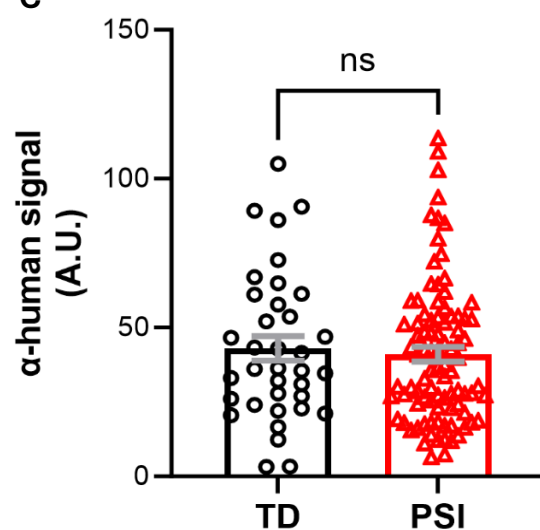


Figura 7: (A) immagine rappresentativa a epifluorescenza di neuroni corticali marcati con anticorpo α -Human (verde) e DAPI (blu); TD=controllo sani, BD pazienti bipolari, SZ= pazienti schizofrenici. Scale bar, 10 μ m. (B) grafico rappresentativo dell'intensità di fluorescenza nei gruppi di controllo, schizofrenici e bipolari (n= 37-48). (C) grafico rappresentativo dell'intensità di fluorescenza del gruppo di controllo comparato al gruppo con psicosi (n= 37-48). Ogni punto del grafico rappresenta un paziente (n). I grafici rappresentano la media \pm SEM (errore standard della media). ns = non significativo. A.U.= unità arbitrarie.

PARAMETRO	TD	BD	SZ
MFI \pm SEM (AU)	43,02 \pm 4.13	38,38 \pm 3,18	48,08 \pm 4,5
N. ROI (N. NEURONI)	126	142	128

Tabella 3: Intensità di fluorescenza del segnale verde α -human. MFI = Mean Fluorescence Intensity; SEM = errore standard della media; AU = Unità Arbitrarie; ROI = Region of Interest

Infine, poiché in letteratura è evidenziata una disomogeneità nelle alterazioni immunitarie e nelle manifestazioni cliniche psichiatriche tra i sessi biologici ²⁴, abbiamo voluto indagare se tale variabile potesse influenzare il livello di autoreattività, stratificando i dati sulla base del sesso biologico (Fig. 8). Ciononostante, la stratificazione per sesso non ha fatto emergere alcuna differenza statisticamente significativa nei profili di immunofluorescenza, confermando l'elevata variabilità individuale indipendentemente dal sesso biologico.

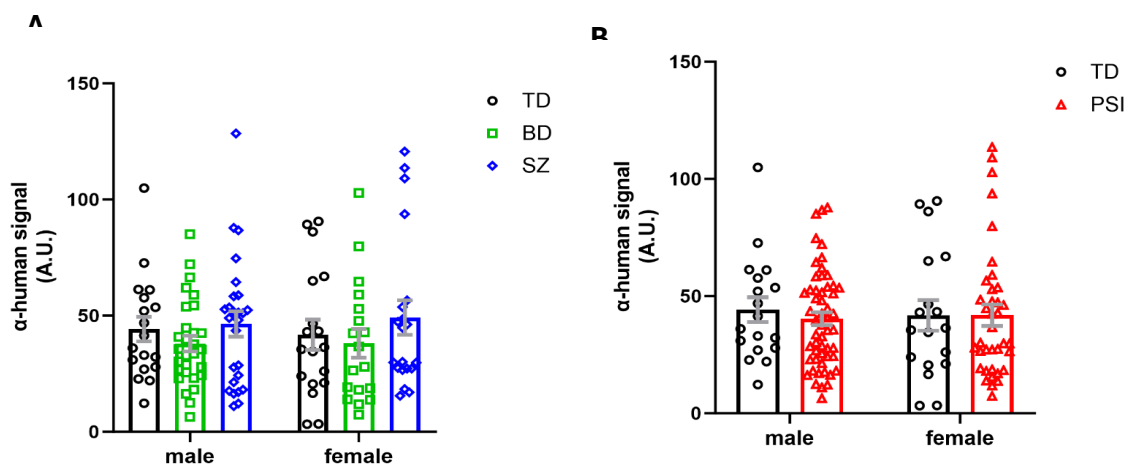


Figura 8: (A) grafico rappresentativo dell'intensità della fluorescenza nei gruppi di controllo, schizofrenici e bipolari suddivisi in maschi e femmine (n= 37-48). (B) grafico rappresentativo dell'intensità di fluorescenza del gruppo di controllo comparato al gruppo con psicosi suddivisi in maschi e femmine (n= 37-48). Ogni punto del grafico rappresenta un paziente (n). I grafici rappresentano la media \pm SEM (errore standard della media). A.U.= unità arbitrarie.

5. DISCUSSIONE

Ci sono ancora pochi studi che hanno investigato la correlazione tra gli autoanticorpi presenti nei pazienti con schizofrenia e disturbo bipolare. Ad oggi, con i dati che abbiamo a disposizione, sembra che non sussista alcuna correlazione immunitaria univoca tra le due malattie; nonostante ciò, sono sicuramente necessarie altre ricerche per definire al meglio il ruolo degli autoanticorpi nello sviluppo della sintomatologia psicotica. Lo scopo che ci siamo posti era quello di quantificare il livello di autoreattività per i target neuronali, al fine di avere un quadro generale dell'autoreattività nei pazienti affetti da schizofrenia disturbo bipolare ed associare eventuali livelli di reattività tipici utili ai fini diagnostici.

I risultati ottenuti suggeriscono che non esista un'alterata reattività autoimmune specifica e condivisa nei confronti degli antigeni espressi dal sistema nervoso centrale nei soggetti delle coorti esaminate. Tuttavia, questo non esclude che i singoli pazienti psichiatrici possano esserci anticorpi contro specifici target; eppure, data la discontinuità emersa dalle analisi e l'assenza un profilo patognomonico comune, i nostri dati suggeriscono che l'autoreattività anticorpale globale non rappresenti il meccanismo eziopatogenetico primario e universale di questi disturbi.

Dall'analisi delle letteratura emerge comunque come gli autoanticorpi siano ampiamente correlati alla sintomatologia psichiatrica¹⁹ : dal punto di vista clinico, soprattutto nel disturbo bipolare, è fondamentale la diagnosi differenziale con quadri a genesi autoimmune nota come il lupus eritematoso sistemico neuropsichiatrico, l'encefalite anti NMDA e l'encefalite di Hashimoto, che possono esordire con sintomi sovrapponibili a quelli psichiatrici ma nelle quali la neuroinfiammazione è invece il meccanismo patogenico primario²⁵. Inoltre, i disturbi dello spettro psicotico mostrano una forte associazione con comorbidità cliniche come problemi cardiocircolatori, diabete mellito, obesità e disfunzione tiroidea, ampiamente associabili allo stato di infiammazione di

basso grado osservata ripetutamente nel disturbo bipolare, sebbene non sia ancora del tutto chiaro quali cellule del sistema immunitario esercitino un ruolo prioritario in tale eziopatogenesi ²⁶.

In questo contesto neuroinfiammatorio, un recente studio ha dimostrato come anche i linfociti T siano in grado di alterare le strutture cerebrali nei pazienti bipolari, aprendo nuove e interessanti prospettive terapeutiche²⁷. Parallelamente, è noto come nell'eziopatogenesi della schizofrenia sia fortemente coinvolta la microglia: essa risulta iperattivata e iperdensa in specifiche aree dell'encefalo. I fattori di rischio di questa patologia, come la suscettibilità genetica o le influenze ambientali, possono essere collegati proprio ad una maggiore attivazione della microglia, con un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie e l'attivazione dell'inflammasoma, con conseguente stato neuroinfiammatorio generale elevato nei pazienti. Si ritiene che la perdita sinaptica, una delle caratteristiche patologiche centrali della schizofrenia, sia dovuta all'eccessiva rimozione delle sinapsi da parte della microglia attivata, che colpisce principalmente i neuroni glutammatergici. Questi ultimi sono predominanti nel sistema nervoso centrale e sono adibiti alla trasmissione rapida del segnale, all'apprendimento, alla memoria e alla plasticità sinaptica; di conseguenza, una loro eccessiva eliminazione comporta una riduzione dell'input eccitatorio corticale mediato da glutammato e un'alterazione dell'equilibrio eccitazione-inibizione, che si traduce con una disfunzione dei circuiti cortico-corticali e cortico-sottocorticali e una ridotta plasticità sinaptica, alla base delle alterazioni cognitive caratteristiche del disturbo. ²⁸

Pertanto, le evidenze disponibili supportano l'ipotesi di un coinvolgimento multifattoriale del sistema immunitario nell'eziologia dei disturbi psichiatrici, descrivendo un network complesso in cui convivono autoanticorpi, microglia e linfociti, la cui precisa caratterizzazione e interazione richiederà tuttavia ulteriori approfondimenti.

6. CONCLUSIONI

In questa tesi abbiamo indagato un'ipotetica similitudine eziopatogenetica ed una possibile sovrapposizione immunologica nei due principali disordini psichiatrici, la schizofrenia e il disturbo bipolare, concentrandoci maggiormente sull'analisi degli autoanticorpi su siero. Le osservazioni disponibili in letteratura dimostrano un ruolo decisamente impattante dell'autoimmunità in psichiatria, con evidenze di alterazioni strutturali e funzionali dei pazienti.

Tuttavia, i dati emersi dal presente studio non supportano l'ipotesi di una firma autoanticorpale comune: gli autoanticorpi rinvenuti nel siero dei pazienti non sembrano essere correlabili tra loro in profili specifici, e quindi non sussiste prova di una comune base fisiopatologica tra le due condizioni.

Sarà pertanto compito della ricerca futura delineare il contributo specifico del network neuroinfiammatorio nei disturbi psichiatrici maggiori. L'identificazione di pathway immunologici più definiti rimarrà un obiettivo centrale per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche mirate, orientate verso una progressiva personalizzazione dei trattamenti in ambito psichiatrico.

Il quesito rimane aperto; gli sviluppi futuri di scienza e medicina contribuiranno a delineare con maggior precisione il ruolo del sistema immunitario nei disturbi psichiatrici, aprendo a nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Foiselle M., Lajnef M. *et al.* Immune cell subsets in patients with bipolar disorder or schizophrenia with history of childhood maltreatment (2023) Doi: 10.1016/j.bbi.2023.05.015
2. Månsson K., Lasselin J. *et al.* Anterior Insula Morphology and Vulnerability to Psychopathology-Related Symptoms in Response to Acute Inflammation. *Brain Behav Immun* (2022). Doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.007.
3. Sellegren C., Gracias J. *et al.* Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning (2019) Doi: 10.1038/s41593-018-0334-7
4. Sawa, A. & Snyder, S. H. Schizophrenia: Diverse approaches to a complex disease. *Science* vol. 296 (2002) Doi: 10.1126/science.1070532.
5. Shiwaku H. Autoantibodies and Inflammation in Schizophrenia (2025). Doi: 10.1111/pcn.13872.
6. Van Kesteren, C. F. M. G. *et al.* Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: A meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry* 7, (2017) Doi: 10.1038/tp.2017.4.
7. Song, C., Lin, A. *et al.* Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: Enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res* 42, (2000). Doi: 10.1016/s0920-9964(99)00116-4.
8. American Psychiatric Association (2014). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Quinta edizione (DSM-5). Trad. it. Raffaello Cortina, Milano.
9. Benedetti F., Aggio V. *et al.* Neuroinflammation in bipolar disorder (2020). Doi: 10.3389/fpsy.2020.00071.

10. Altamura M., Leccisotti I. *et al.* Inflammatory Biomarkers, Cognitive Functioning, and Brain Imaging Abnormalities in Bipolar Disorder: A Systematic Review (2024). Doi: 10.36131/cnfioritieditore20240103.
11. Lieb J., Lithium and immune function (1987). Doi: 10.1016/0306-9877(87)90184-8.
12. Pollak, T. A. *et al.* The blood–brain barrier in psychosis. *The Lancet Psychiatry* vol. 5 Doi: 10.1016/S2215-0366(17)30293-6 (2018).
13. Saether S., Schou M., *et al.* Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care (2016). Doi: 10.1017/S0033291716002038.
14. Mendez-Victoriano G., Zhu Y., *et al.* Midbrain microglial and macrophage mRNAs distinguish neuroinflammatory schizophrenia from bipolar disorder (2026). Doi: 10.1016/j.bbi.2026.106276.
15. Goldsmith D. R., Rapaport M. H., a meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression (2016). Doi: 10.1038/mp.2016.3.
16. Abreu M.S., Giacomini A. *et al.* Psychoneuroimmunology and immunopsychiatry of zebrafish (2018). Doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.014.
17. Bogerts, B. *et al.* Evidence of neuroinflammation in subgroups of schizophrenia and mood disorder patients: A semiquantitative postmortem study of CD3 and CD20 immunoreactive lymphocytes in several brain regions. *Neurol Psychiatry Brain Res* 23, (2017). Doi: 10.1016/j.npbr.2016.11.001
18. Salcudean A., Bodo C.R., Neuroinflammation –A crucial factor in the pathophysiology of depression – a comprehensive review (2025). Doi: 10.3390/biom15040502.
19. Restrepo-Martinez M., Espinola-Nadurille M. *et al.* Neuropsychiatric aspects of anti-NMDA receptor encephalitis (2021). Doi: 10.29262/ram.v68i4.953.

20. Darrau E., Jacquemet *et al.* Serum autoantibodies against $\alpha 7$ -nicotinic receptors in subgroups of patients with bipolar disorder or schizophrenia: clinical features and link with peripheral inflammation (2024). Doi: 10.1038/s41398-024-02853-8.
21. Rocha A.J., Nunes R.H. *et al.* Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders (2015). Doi: 10.3174/ajnr. A4408.
22. Zrzavy T., Endemayr V. *et al.* Neuropathological Variability Within a Spectrum of NMDAR-Encephalitis (2021). Doi: 10.1002/ana.26223.
23. Hansen N., Immunopsychiatry – innovative technology to characterize disease activity in autoantibody – associated psychiatric diseases (2022). Doi: 10.3389/fimmu.2022.867229.
24. Balta G., Dalla C. Women’s Psychiatry (2019). Doi: 10.1007/978-981-32-9721-0_11.
25. Rege S., Hodgkinson S.J., Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: Synthesis of the evidence and its clinical application (2013). Doi: 10.1177/0004867413499077.
26. Hamdani N., Doukhan R., Immunity, inflammation and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications (2013). Doi: 10.1007/s11920-013-0387-y.
27. Escelsior A., Inuggi A., *et al.* T-cell immunophenotype correlations with cortical thickness and white matter microstructure in bipolar disorder (2024). Doi: 10.1016/j.jad.2023.12.054.
28. Hartmann S., Heider J. *et al.* Microglia- neuron interactions in schizophrenia (2024). Doi: 10.3389/fncel.2024.1345349.

