*Determinanti genetici e psicosociali dei Disturbi Psichiatrici*

PREMESSA

I Disturbi psichiatrici maggiori incidono profondamente sulla salute e sul funzionamento sociale degli individui che ne sono affetti e sono largamente diffusi, interessando più del 20% della popolazione generale nell’intero arco della vita [(Kaplan and Sadock, 2009)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/AniMI). Sono inoltre un'importante causa di disabilità derivante da tutti i disturbi dell’ICD-9 e negli Stati Uniti costano allo stato oltre 30 miliardi di dollari per le spese dirette e indirette [(Sartorius, 2001; Wu *et al.*, 2005)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/e2vjv+72wa3). I più diffusi sono i Disturbi dell’Umore si caratterizzano per alterazioni abnormi dello stato emotivo degli individui, sia in senso depressivo che euforico/maniacale, che possono durare poche settimane o cronicizzarsi e perdurare per lungo tempo fino a numerosi anni. Anche nei casi più favorevoli, le fasi di malattia ricorrono nel corso della vita dell’individuo affetto, con inevitabili ricadute sulla qualità di vita ed il funzionamento psicosociale.

Attualmente sono disponibili diversi farmaci psicotropi efficaci nel trattare le fasi di malattia, i quali hanno migliorato le condizioni e la qualità di vita di milioni di persone affette da questi disturbi. Tuttavia, da un terzo alla metà degli individui non rispondono a questi trattamenti [(De Carlo, Calati and Serretti, 2016)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/dnzVt).

Considerata la limitata efficacia degli antidepressivi, lo studio dei potenziali fattori che modulano la risposta antidepressiva è cruciale perché i clinici si possano indirizzare verso trattamenti ad hoc.

Questi fattori sono di tre tipi: clinici, genetici e psicosociali. I fattori clinici predittivi della risposta non sono stati ancora identificati con certezza, sebbene siano utilizzabili alcuni indicatori prognostici, come l’età dell’individuo, la gravità iniziale dell’episodio depressivo e la presenza di malattie mediche concomitanti [(Balestri *et al.*, 2016)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/v4v5r).

Una porzione importante della variabilità individuale nella risposta ai trattamenti è dovuta a fattori di tipo genetico [(Corponi, Fabbri and Serretti, 2019)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/IZ8Rd). Tuttavia, nonostante un gran numero di studi si è concentrato sui determinanti genetici della risposta ai farmaci, ad oggi ancora non abbiamo dati attendibili che possano essere traslati nella pratica clinica per la predizione della risposta individuale al trattamento [(Fabbri, Zohar and Serretti, 2018)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/gXijG). In parte, la mancanza di risultati affidabili è dovuta al fatto che gli studi di farmacogenetica fin’ora condotti hanno trascurato una serie di variabili che influenzano l’andamento di malattia sotto trattamento farmacologico, quali appunto aspetti di natura psicosociale ed ambientale: ad esempio, le caratteristiche di personalità, la presenza di eventi stressanti, l’adattamento dell’individuo nel suo ambiente familiare e sociale, la comorbidità per altri disturbi psichiatrici e/o medici.

Inoltre i recenti sviluppi di analisi genetica consentono di investigare milioni di marcatori in tutto il genoma [(Fabbri *et al.*, 2019)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/L2TWW) fino alla completa sequenza esonica [(Fabbri *et al.*, 2020)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/l7jn8).

Ciò ha consentito di identificare combinazioni di geni (polygenic risk scores) che sono di suscettibilità ai disturbi psichiatrici e a specifiche caratteristiche [(Ripke *et al.*, 2014; Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018; Wray *et al.*, 2018; Stahl *et al.*, 2019)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/srPYC+uX38N+ysYyF+HTzv9).

Date tali premesse, appare dunque di notevole interesse indagare la relazione tra fattori clinici, psicosociali ed aspetti genetici avanzati sulla risposta al trattamento antidepressivo. Se da un lato la relazione tra fattori genetici e psicosociali è attualmente ampiamente riconosciuta nel rischio di sviluppare disturbi psichiatrici e particolarmente disturbi dell’affettività, lo studio congiunto di aspetti genetici e psicosociali implicati nella risposta ai trattamenti è perlopiù inesistente o quantomeno insufficiente. La conoscenza a priori di una probabile scarsa risposta in soggetti con profilo genetico e psicosociale negativo consentirebbe al clinico di indirizzarsi verso trattamenti alternativi rispetto a quelli standard, come forme di psicoterapia individualizzate o molecole con differente profilo biochimico. Ciò avrebbe importanti ricadute sul benessere individuale dei pazienti affetti e dei loro famigliari, oltre a ridurre i costi individuali e sociali di un lungo trattamento basato su terapie sequenziali.

SCOPO DEL LAVORO

Scopo del presente progetto è indagare l’influenza combinata di varianti genetiche nella fisiopatologia e risposta al trattamento farmacologico per il Disturbo Depressivo Maggiore e altre psicosi maggiori unitamente a fattori clinici e psicosociali.

METODOLOGIA

Campione

I campioni disponibili per le analisi sono:

900 pazienti trattati con farmaci antidepressivi in ​​un contesto naturalistico e raccolti in uno studio multicentrico. È stato raccolto lo stato di resistenza al trattamento. I campioni di DNA dal sangue sono disponibili per 369 e conservati secondo il protocollo di studio [(Souery *et al.*, 2007)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/Re7w7).

100 pazienti che non hanno risposto al precedente trattamento con almeno un antidepressivo somministrato ad una dose adeguata per almeno 4 settimane e sono stati randomizzati a ricevere citalopram o desipramina. Il campione è stato raccolto nell'ambito di uno studio multicentrico. I campioni di DNA dal sangue sono disponibili e conservati secondo il protocollo di studio [(Souery *et al.*, 2011)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/6D5mJ).

320 pazienti che non hanno risposto al precedente trattamento con almeno un antidepressivo somministrato ad una dose adeguata per almeno 4 settimane e sono stati inizialmente inclusi in un trattamento di venlafaxina di 6 settimane; in secondo luogo, coloro che non hanno risposto alla venlafaxina sono stati trattati per altre 6 settimane con escitalopram. Il campione è stato raccolto nell'ambito di uno studio multicentrico. I campioni di DNA dal sangue sono disponibili e conservati secondo il protocollo di studio [(Souery *et al.*, 2014)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/DCfxZ).

1300 pazienti trattati con farmaci antidepressivi in ​​un contesto naturalistico e reclutati nell'ambito di uno studio multicentrico. È stato raccolto lo stato di resistenza al trattamento. I campioni di DNA e RNA dal sangue sono disponibili e conservati secondo il protocollo di studio [(Fabbri *et al.*, 2019, 2020)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/L2TWW+l7jn8) [(Kautzky *et al.*, 2018)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/lozwA).

100 pazienti trattati con farmaci antidepressivi in ​​un contesto naturalistico e reclutati in Corea. Sono disponibili dati su tutto il genoma, campioni di DNA dal sangue [(Cocchi *et al.*, 2016)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/CHgNZ).

4000 pazienti che sono stati raccolti nell'ambito dello studio Alternated Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR ​​\* D) finanziato dal NIMH e i cui dati sono disponibili grazie alla NIMH Human Genetics Initiative (https://www.nimhgenetics.org/nimh\_human\_genetics\_initiative/). Dati genome-wide, campioni di DNA da sangue o linee cellulari sono disponibili per 1900 secondo il protocollo di studio [(Fabbri *et al.*, 2018)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/JQtM) [(Fabbri, Drago and Serretti, 2013)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/dsrv3)

8641 pazienti che sono stati reclutati nell'ambito di un progetto finanziato dal NIMH sul disturbo bipolare (https://www.nimhgenetics.org/available\_data/bipolar\_disorder/). Questo campione comprende 7846 pazienti affetti da disturbo bipolare e 795 pazienti affetti da disturbo depressivo unipolare. Campioni di DNA provenienti da linee cellulari di sangue, saliva o linfociti sono disponibili secondo il protocollo di studio. I dati a livello del genoma sono già disponibili per un sottoinsieme di 681 pazienti [(Fabbri and Serretti, 2017)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/tbgU) [(Porcelli *et al.*, 2020)](https://paperpile.com/c/IZW1Q1/c33ct)

4678 controlli sani disponibili grazie alla Human Genetics Initiative di NIMH. Campioni di DNA provenienti da linee cellulari di sangue, saliva o linfociti sono disponibili secondo il protocollo di studio. I dati a livello del genoma sono già disponibili per un sottogruppo di 1210 pazienti.

Altri campioni disponibili nel contesto delle collaborazioni in atto saranno analizzati.

Analisi genetiche

Le analisi genetiche sono state già svolte e sono disponibili per l’analisi statistica, sono disponibili infatti al momento dati di GWAS, WES e PRS nei campioni descritti nel paragrafo precedente. Inoltre sono pianificate analisi di whole genome sequencing relativamente al campione GSRD.

Analisi statistica dei dati

Le informazioni socio-demografiche, cliniche e genetiche saranno analizzate mediante appropriate procedure statistiche. Nello specifico, saranno svolte in analogia alle pubblicazioni citate nel paragrafo precedente, includenti GWAS, WES, PRS, in combinazione multivariata o con metodi di machine learning verso le caratteristiche fenotipiche di interesse come la resistenza ai trattamenti.

Percorso formativo

L’assegnista sarà formato e guidato all’assessment diagnostico e a tutte le procedure valutative del progetto, attraverso le competenze del coordinatore nelle strutture di reclutamento già in corso da vari anni nel DIBINEM, Sede di Psichiatria, Università di Bologna.

Contemporaneamente, presso la stessa sede, saranno effettuate analisi dei dati utilizzando le competenze statistiche ed informatiche del tutor dell’Università di Bologna (Prof. Serretti); in particolare verranno allestiti database, utilizzati i programmi atti all’elaborazione dei dati raccolti (quali SPSS per Windows, “R”, Plink, Haploview, etc.), seguendo modelli statistici classici e specifici per l’analisi di variabili genetiche sopracitati. E’ necessaria competenza nelle tecniche descritte.

L’assegnista sarà inoltre ulteriormente formato, sempre presso l’Università di Bologna, nella stesura di articoli scientifici, con verifica delle capacità acquisite nella valutazione dei risultati sperimentali conseguiti e discussione di tali risultati (confronto con la letteratura internazionale).

***RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI***

[Balestri, M. *et al.* (2016) ‘Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study’, *Journal of affective disorders*, 189, pp. 224–232.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/v4v5r)

[Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2018) ‘Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes’, *Cell*, 173(7), pp. 1705–1715.e16.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/HTzv9)

[Cocchi, E. *et al.* (2016) ‘Genome-wide association study of antidepressant response: involvement of the inorganic cation transmembrane transporter activity pathway’, *BMC psychiatry*, 16, p. 106.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/CHgNZ)

[Corponi, F., Fabbri, C. and Serretti, A. (2019) ‘Pharmacogenetics and Depression: A Critical Perspective’, *Psychiatry investigation*, 16(9), pp. 645–653.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/IZ8Rd)

[De Carlo, V., Calati, R. and Serretti, A. (2016) ‘Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review’, *Psychiatry research*, 240, pp. 421–430.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/dnzVt)

[Fabbri, C. *et al.* (2018) ‘Pleiotropic genes in psychiatry: Calcium channels and the stress-related FKBP5 gene in antidepressant resistance’, *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 81, pp. 203–210.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/JQtM)

[Fabbri, C. *et al.* (2019) ‘Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples’, *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 214(1), pp. 36–41.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/L2TWW)

[Fabbri, C. *et al.* (2020) ‘A polygenic predictor of treatment-resistant depression using whole exome sequencing and genome-wide genotyping’, *Translational psychiatry*, 10(1), p. 50.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/l7jn8)

[Fabbri, C., Drago, A. and Serretti, A. (2013) ‘Early antidepressant efficacy modulation by glutamatergic gene variants in the STAR()D’, *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23, pp. 612–621.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/dsrv3)

[Fabbri, C. and Serretti, A. (2017) ‘Role of 108 schizophrenia-associated loci in modulating psychopathological dimensions in schizophrenia and bipolar disorder’, *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 174(7), pp. 757–764.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/tbgU)

[Fabbri, C., Zohar, J. and Serretti, A. (2018) ‘Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: Comparison of the available testing kits and clinical trials’, *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 86, pp. 36–44.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/gXijG)

[Kaplan, H. I. and Sadock, B. J. (2009) *Comprehensive Textbook of Psychiatry (IX ed.)*. 6th edn. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams and Wilkins.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/AniMI)

[Kautzky, A. *et al.* (2018) ‘Refining Prediction in Treatment-Resistant Depression: Results of Machine Learning Analyses in the TRD III Sample’, *The Journal of clinical psychiatry*, 79(1). doi:](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/lozwA) [10.4088/JCP.16m11385](http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16m11385)[.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/lozwA)

[Porcelli, S. *et al.* (2020) ‘Social dysfunction in mood disorders and schizophrenia: Clinical modulators in four independent samples’, *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 99, p. 109835.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/c33ct)

[Ripke, S. *et al.* (2014) ‘Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci’, *Nature*, 511(7510), pp. 421–427.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/ysYyF)

[Sartorius, N. (2001) ‘The economic and social burden of depression’, *The Journal of clinical psychiatry*, 62 Suppl 15, pp. 8–11.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/72wa3)

[Souery, D. *et al.* (2007) ‘Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study’, *The Journal of clinical psychiatry*, 68(7), pp. 1062–1070.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/Re7w7)

[Souery, D. *et al.* (2011) ‘Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: Effect of continuation or switching strategies. A randomized open study’, *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12(5), pp. 364–375.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/6D5mJ)

[Souery, D. *et al.* (2014) ‘What to expect from a third step in treatment resistant depression: A prospective open study on escitalopram’, *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 2014/12/24, pp. 1–11.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/DCfxZ)

[Stahl, E. A. *et al.* (2019) ‘Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder’, *Nature genetics*, 51(5), pp. 793–803.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/uX38N)

[Wray, N. R. *et al.* (2018) ‘Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression’, *Nature genetics*, 50(5), pp. 668–681.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/srPYC)

[Wu, E. Q. *et al.* (2005) ‘The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002’, *The Journal of clinical psychiatry*, 66(9), pp. 1122–1129.](http://paperpile.com/b/IZW1Q1/e2vjv)