

Fattori biologici e clinici nella psichiatria di precisione

PREMESSA

I disturbi psichiatrici incidono profondamente sulla salute e sul funzionamento socio-lavorativo degli individui che ne sono affetti e sono largamente diffusi, avendo interessato 970 milioni di persone nel mondo nel 2019; sono di conseguenza un'importante causa di disabilità, considerando anche che sono responsabili di 125,3 milioni di anni vissuti con disabilità a livello globale nel 2019, classificandosi tra le prime 10 cause di disabilità (“Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019,” 2022).

Tra i disturbi psichiatrici più diffusi abbiamo i disturbi dell'umore, che si caratterizzano per alterazioni abnormi dello stato affettivo, sia in senso depressivo che euforico/maniacale, che possono durare poche settimane o cronicizzarsi e perdurare nel tempo. In particolare, il disturbo depressivo maggiore ha una prevalenza nel corso della vita di circa il 15%, rappresentando una delle patologie psichiatriche più frequenti (Malhi and Mann, 2018). Anche nei casi più favorevoli, le fasi di malattia tendono a ricorrere nel corso della vita dell'individuo affetto, con conseguenze sulla qualità di vita, il benessere ed il funzionamento socio-lavorativo.

I disturbi psicotici, quali la schizofrenia, sono meno frequenti (prevalenza nel corso della vita di circa 1%), ma hanno un forte impatto sulla qualità di vita e sul funzionamento (Marder and Cannon, 2019), con un esordio che tende a presentarsi in età molto giovane, generalmente nella tarda adolescenza/prima età adulta.

Attualmente sono disponibili diverse terapie efficaci nel trattare i disturbi dell'umore e la schizofrenia, le quali hanno migliorato le condizioni e la qualità di vita di milioni di persone affette. Tuttavia, circa un terzo degli individui non risponde a una o più terapie psicofarmacologiche e tende ad avere un grado variabile di sintomi residui, con il rischio di cronicizzazione (De Carlo et al., 2016) (Marder and Cannon, 2019). La scelta delle terapie e degli specifici farmaci si fonda largamente sulla valutazione del singolo medico, fornendo in generale le linee guida indicazioni di massima. Di conseguenza, l'identificazione e validazione di marcatori di risposta che siano misurabili a livello del singolo paziente rappresenta un obiettivo di ricerca fondamentale ai fini dello sviluppo della psichiatria di precisione.

I fattori individuali che rappresentano potenziali predittori di risposta ai trattamenti includono le caratteristiche cliniche, le variabili ambientali e le variabili biologiche (o biomarcatori), tra cui per esempio i polimorfismi genetici o marcatori proteici nel sangue periferico. Variabili cliniche che possono predire la risposta sono state suggerite, per esempio la gravità e la durata dei sintomi,

l'esordio precoce, la presenza di malattie mediche generali concomitanti (Balestri et al., 2016); tuttavia, le variabili cliniche non sono specifiche (Carbon and Correll, 2014).

Una porzione significativa della variabilità individuale nella risposta ai trattamenti è dovuta a fattori di tipo genetico (Pain et al., 2022). Nonostante studi precedenti si siano focalizzati sui determinanti genetici della risposta alle terapie farmacologiche, ad oggi i risultati che possono essere applicati nella pratica clinica per la predizione della risposta individuale al trattamento sono limitati. In particolare, varianti genetiche nei geni che codificano per enzimi epatici coinvolti nel metabolismo dei farmaci possono alterare il livello di funzionamento dell'enzima corrispondente, influenzando quindi il metabolismo dei farmaci corrispondenti. Varianti genetiche in tali enzimi, chiamati citocromi, sono quindi incluse in diverse linee guida internazionali, per il supporto della scelta del farmaco e del dosaggio, pur non essendo ancora chiaramente dimostrato il rapporto costo-efficacia nelle specifiche situazioni della pratica clinica, questione che, insieme ad altri ostacoli applicativi, sta limitando l'utilizzo di questi marcatori (Zanardi et al., 2021). Mancano ancora marcatori genetici validati in altre aree del genoma, e combinazioni più complesse di biomarcatori, che possano riflettere la natura poligenica e multi-determinata della risposta. Infatti, gli approcci recenti combinano lo studio di milioni di varianti genetiche nel genoma, stimando l'effetto congiunto di tutte le varianti di rischio (ad esempio, attraverso i *polygenic risk scores* o PRS), cercano di combinare l'effetto dei polimorfismi genetici con altri biomarcatori (ad esempio, proteine nel sangue periferico) e di fattori ambientali (ad esempio, stress, livello di supporto sociale, inquinamento) (Fanelli et al., 2021) (Fabbri et al., 2024) (Pisanu et al., 2024). Il ruolo dei marcatori proteici periferici, seppure potenzialmente di grande interesse per la loro facile accessibilità, rapida possibilità di determinazione, ed associazione sia ad influenze genetiche che ambientali, è stato scarsamente indagato su larga scala in relazione alla risposta ai trattamenti psichiatrici. Un'altra strategia che appare di particolare interesse, vista l'ampia correlazione tra i fattori di rischio genetico tra i principali disturbi psichiatrici (Romero et al., 2022), è quella di studiare i predittori di risposta al trattamento in modo trans-diagnostico, cioè trasversalmente a più disturbi psichiatrici.

Date tali premesse, appare dunque di notevole interesse indagare i fattori individuali associati alla risposta alle terapie psichiatriche, combinando marcatori biologici allo studio di fattori clinici ed ambientali. La conoscenza a priori di una probabile scarsa risposta in soggetti con profilo di rischio consentirebbe al clinico di indirizzarsi verso trattamenti alternativi rispetto a quelli standard, come forme di psicoterapia individualizzate o molecole con differente profilo farmacologico. Ciò avrebbe importanti ricadute sul benessere individuale dei pazienti 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 di biomarcatori (in particolare, proteici e genetici, anche nell'ambito di modelli multi-omici) nelle manifestazioni e risposta al trattamento farmacologico per il disturbo depressivo maggiore e altri disturbi psichiatrici, unitamente a fattori individuali clinici e socio-ambientali (Progetto HORIZON-HLTH-2021-STAYHLTH-01-02. Titolo "A Stratified Treatment Algorithm in Psychiatry: A program on stratified pharmacogenomics in severe mental illness" - Psych-STRATA, G.A. n. 101057454).

METODOLOGIA

Campione

I campioni disponibili per le analisi sono quelli parte del consorzio di collaboratori al progetto Psych-STRATA, aventi diagnosi di disturbo depressivo maggiore, schizofrenia o disturbo bipolare. In particolare, nei work packages 1 e 2 del progetto (WP1 e WP2), è prevista l'analisi di campioni già reclutati, tra cui si menzionano quelli riportati in Tabella 1. L'assegnista potrà inoltre contribuire alla ricerca ed inclusione di ulteriori dati rilevanti che siano pubblici o comunque condivisibili tramite richiesta agli autori.

Tabella 1: estratto dei campioni principali nei WP1-2 di Psych-STRATA.

Diagnosi	Campione	Riferimenti bibliografici	WP	Numerosità
Schizofrenia	CATIE	PMID: 28786528	1	480
	TOP	PMID: 28292279	1, 2	1157
	PsyCourse	PMID: 30070057	1, 2	618
	NOR-CLOZ	PMID: 32555152	1	1900
	CLOZUK	PMID: 22614287	1	5616
	CLOZUK3	PMID: 36244804	1	1438
	Cardiff COGS (xcou3)	PMID: 21850710	1	540
	CLOZIN	PMID: 35393395	1	804
	BRIDGE-S	PMID: 36635663	1	812
	LABSP	PMID: 38422890	2	105
Disturbo bipolare	STEP-BD	PMID: 26297903	1	900
	BIO	PMID: 28645967	1, 2	400
	UNICA_BD	PMID: 19818381	1, 2	447
	TOP	PMID: 28292279	1, 2	809
	PsyCourse	PMID: 30070057	1, 2	540
Disturbo depressivo maggiore	Brescia MDD/TRD	PMID: 26624926	1, 2	1600
	BiDirect	PMID: 24924233	1, 2	1727
	PREDDICT	PMID: 34375789	1, 2	119
	CERT-D	PMID: 37984280	1, 2	112
	COFAMS	PMID: 27616997	1, 2	298

GenECT-ic_Münster	PMID: 31544767	1	140
STARD	PMID: 19846067	1	1163
TRD3	PMID 30468137	1	1152
UK Biobank	PMID 33753889	1, 2	16372
TOP	PMID: 28292279	1, 2	50
PREFECT	PMID: 33483693	1	7100
ALIA	PMID: 28911006	1, 2	286

Analisi statistica

Le variabili socio-demografiche, cliniche e i biomarcatori (in particolare, genetici e proteici) saranno analizzati mediante appropriate procedure statistiche. Nello specifico, verranno realizzati modelli univariati, modelli multivariati che tengano in considerazione specifici fattori confondenti (per esempio, gravità di malattia al baseline, popolazione di appartenenza, centro di reclutamento); valuteremo la creazione e test di modelli più complessi, che utilizzano un approccio statistico non-lineare, utilizzando per esempio tecniche di machine learning. Le caratteristiche fenotipiche di interesse includeranno variabili che misurano la risposta e la resistenza ai trattamenti, così come misure correlate (ad esempio, variabili connesse a benessere/qualità di vita).

Percorso formativo

L'assegnista sarà formato e guidato rispetto alle procedure relative al progetto, attraverso le competenze del tutor e dei suoi collaboratori. Queste includeranno la presentazione degli obiettivi e struttura del progetto nella fase iniziale, quindi il training nell'utilizzo delle tecniche statistiche necessarie e dei relativi software (e.g., "Jamovi", "R cran", "Plink"), la ricerca bibliografica con sintesi, confronto e interpretazione critica della letteratura, infine, la stesura di abstract ed articoli scientifici.

Bibliografia

- Balestri, M., Calati, R., Souery, D., Kautzky, A., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., Mendlewicz, J., Serretti, A., 2016. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *J Affect Disord* 189, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.033>
- Carbon, M., Correll, C.U., 2014. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 16, 505–524. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.4/mcarbon>
- De Carlo, V., Calati, R., Serretti, A., 2016. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res* 240, 421–430. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.034>

- Fabbri, C., Lewis, C.M., Serretti, A., 2024. Polygenic risk scores for mood and related disorders and environmental factors: Interaction effects on wellbeing in the UK biobank. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 132, 110972. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.110972>
- Fanelli, G., Benedetti, F., Kasper, S., Zohar, J., Souery, D., Montgomery, S., Albani, D., Forloni, G., Ferentinos, P., Rujescu, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., Fabbri, C., 2021. Higher polygenic risk scores for schizophrenia may be suggestive of treatment non-response in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 108, 110170. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110170>
- Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, 2022. *The Lancet Psychiatry* 9, 137–150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *The Lancet* 392, 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Marder, S.R., Cannon, T.D., 2019. Schizophrenia. *N Engl J Med* 381, 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
- Pain, O., Hodgson, K., Trubetsky, V., Ripke, S., Marshe, V.S., Adams, M.J., et al., 2022. Identifying the Common Genetic Basis of Antidepressant Response. *Biological Psychiatry Global Open Science* 2, 115–126. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.07.008>
- Pisanu, C., Severino, G., Minelli, A., Dierssen, M., Potier, M.-C., Fabbri, C., Serretti, A., Gennarelli, M., Baune, B.T., Squassina, A., 2024. Biomarkers of treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Neuroscience Applied* 3, 104059. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.104059>
- Romero, C., Werme, J., Jansen, P.R., Gelernter, J., Stein, M.B., Levey, D., Polimanti, R., de Leeuw, C., Posthuma, D., Nagel, M., van der Sluis, S., 2022. Exploring the genetic overlap between twelve psychiatric disorders. *Nat Genet* 54, 1795–1802. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01245-2>
- Zanardi, R., Manfredi, E., Montrasio, C., Colombo, C., Serretti, A., Fabbri, C., 2021. Pharmacogenetic-Guided Treatment of Depression: Real-World Clinical Applications, Challenges, and Perspectives. *Clin Pharmacol Ther* 110, 573–581. <https://doi.org/10.1002/cpt.2315>