

I.P.A.-ONLUS

VII CONGRESSO NAZIONALE sul
“Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività”



**INTERAZIONE TRA STATO SOCIO-
ECONOMICO e GENE COMT
NELLA COMPARSA DI PROBLEMATICHE
ATTENTIVE E DI IPERATTIVITÀ
IN UNA PROSPETTIVA
‘GENE X AMBIENTE’**

Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M



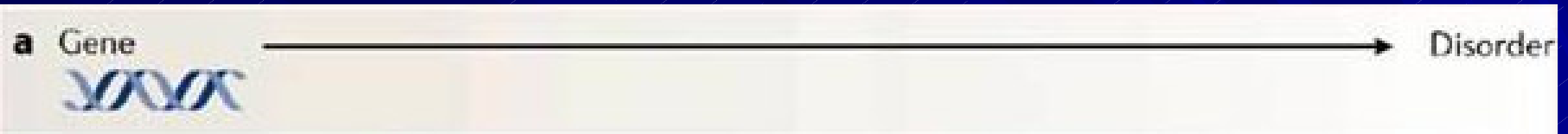
"Eugenio Medea"

Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico
Scientific Institute

ASSOCIAZIONE

la Nostra Famiglia
ONLUS

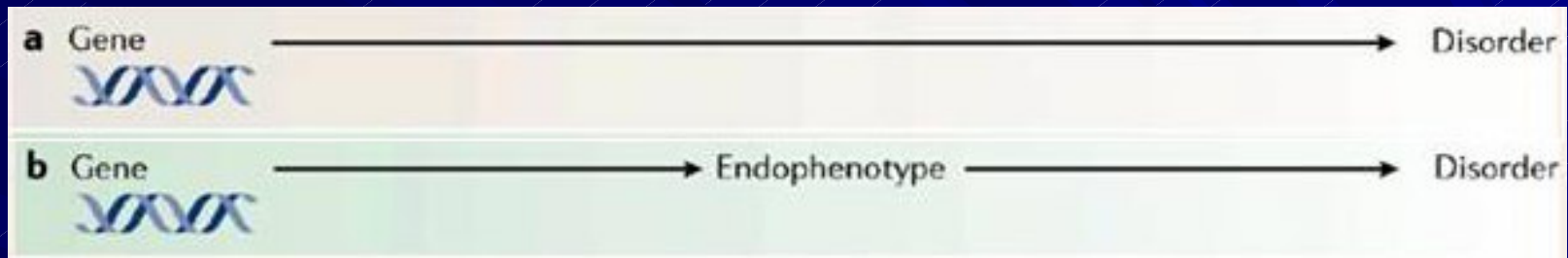
Genetica Psichiatrica



Relazione lineare tra i geni e il comportamento

- Studi di linkage
- Studi di associazione
- Alcune evidenze ma molti risultati contrastanti

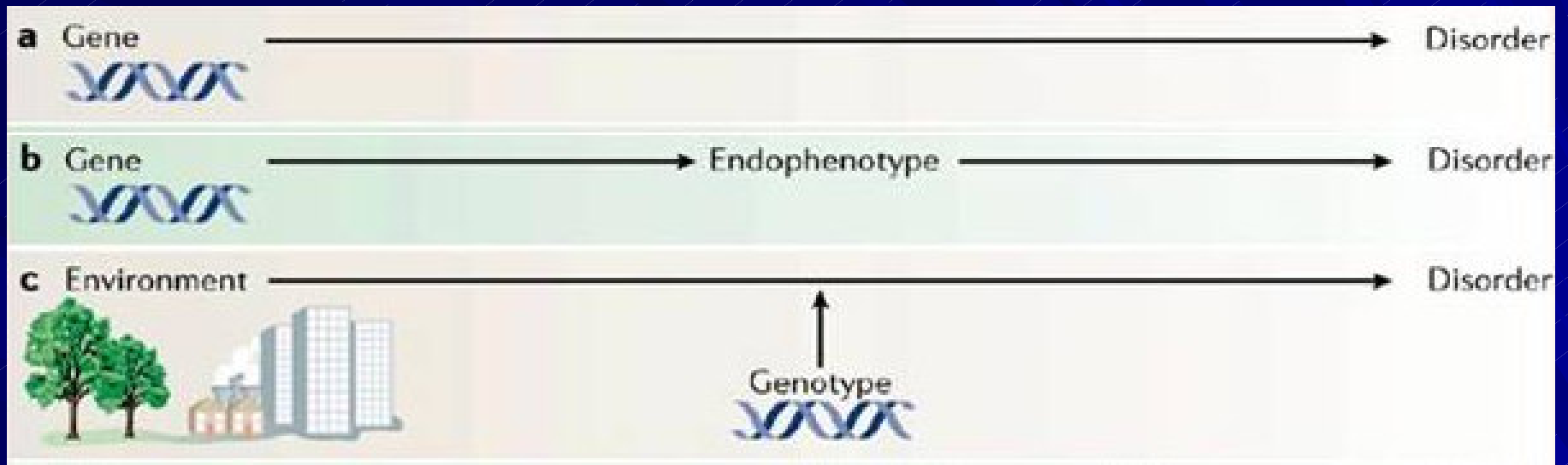
Genetica Psichiatrica



Relazione mediata da un fenotipo intermedio 'ENDOFENOTIPO'

- Profili neuropsicologici, neurofisiologici, endocrini, biochimici EREDITABILI
- Relazione diretta

Genetica Psichiatrica



INTERAZIONE GENE-AMBIENTE

- Patogeni ambientali causano il disturbo
- I geni influenzano la suscettibilità ai patogeni ambientali
- Non c'è associazione diretta gene-disturbo in assenza del patogeno ambientale

Caspi *et al.* *Nature Reviews Neuroscience* 7, 583–590 (July 2006) |

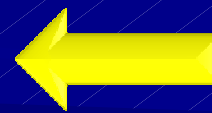
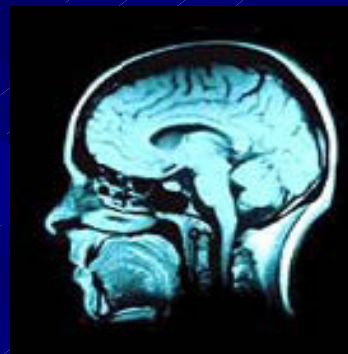
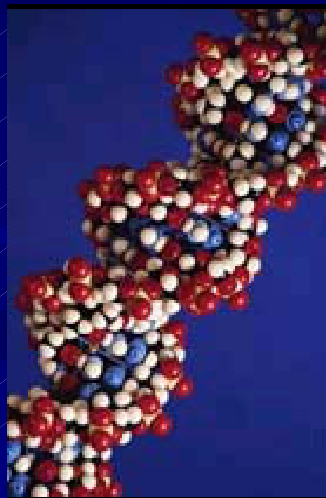
**L'EFFETTO DEI GENI SUL
COMPORTAMENTO E' SEMPRE
MEDIATO DAL CONTESTO
AMBIENTALE**

FENOTIPO

ABILITA'
NEUROPSICOLOGICHE
ASSETTO PERCETTIVO-
ATTENTIVO



GENOTIPO



GENE X AMBIENTE

DETERMINATI GENOTIPI POSSONO INFLUENZARE , AUMENTANDOLA O DIMINUENDOLA LA POSSIBILITA' CHE UN INDIVIDUO MANTENGA IL PROPRIO STATO DI BENESSERE PSICHICO NEL MOMENTO IN CUI VIENE A CONTATTO CON UN AMBIENTE PATOGENO

ETEROGENEITA' DI RISPOSTA AI FATTORI AMBIENTALI E' ASSOCIATA A DIFFERENZE INDIVIDUALI SU BASE GENETICA

EPIDEMIOLOGIA GENETICA

- Genotipi, esposizione a fattori di rischio e l'andamento del disturbo vengono osservati in modo naturalistico

- **IDENTIFICARE
UN'IPOTIZZATA G X E**

**PrISMA:
Progetto Italiano
Salute Mentale Adolescenti**

**Primo studio Epidemiologico Italiano
condotto per studiare la prevalenza
dei disturbi mentali in pre-adolescenti
che abitano in zone urbane**

PrISMA

**Massimo Molteni, Alessandra Frigerio, Maria Nobile, Laura Vanzin, Valentina Pastore
IRCCS E.Medea**

**Filippo Muratori, Annarita Milone
IRCCS Stella Maris, Pisa**

**Alessandro Albizzati, Mauro Walder
U.O.N.P.I.A. A.O.San Paolo, Milano**

**Alessandro Zuddas, Pina Cavolina
Università di Cagliari**

**Loredana Lucarelli, Grazia Terrone
Università La Sapienza, Roma**

**Franco Nardocci, Andrea Tullini
AUSL Rimini**

**Andrea Martinuzzi, Ombretta Carlet
IRCCS E.Medea, Conegliano**

**Pierluigi Morosini, Gabriella Polidori
Istituto Superiore di Sanità, Roma**

**Giovanni De Girolamo
AUSL Bologna**

**Paola Rucci
Università di Pisa**

PrISMA: Studio Multicentrico

**LO STUDIO E' STATO
CONDOTTO
SULLA POPOLAZIONE
TARGET DI 7 CITTA :
LECCO, MILANO, ROMA,
RIMINI, PISA, CAGLIARI,
CONEGLIANO VENETO**



Campione

- Progetto epidemiologico per valutare la prevalenza problemi comportamentali nei pre-adolescenti - 7 città italiane
- PRISMA (LECCO + CONEGLIANO): 444 su 1211 contattati
- PONTE LAMBRO: 176 su 317 contattati
- TOTALE: 620 (maschi 51%)
- ETA': 10-14 anni (età media $12.1 \pm .89$)

METODOLOGIA

- **CBCL 6/18**: compilata dai genitori

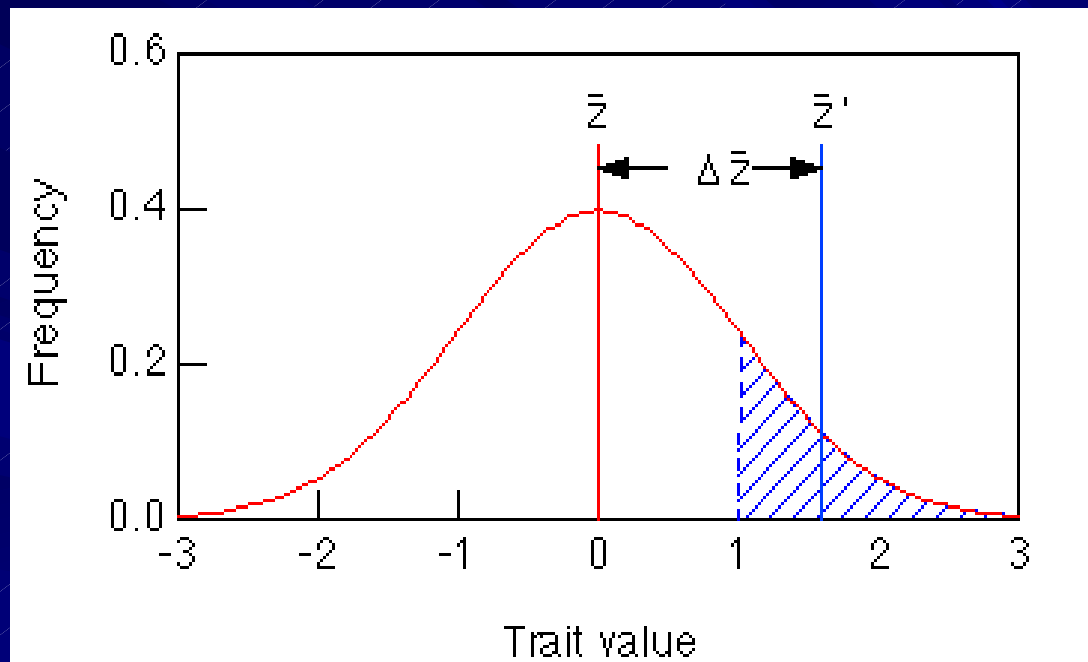
- **FATTORI AMBIENTALI:**
 - Parental **MARITAL STATUS**
 - Parental **SOCIO-ECONOMIC STATUS**
 - Livello di scolarità dei genitori
 - Reddito familiare

- **FATTORI GENETICI**

Comportamento - C B C L

- Caratteristica individuale abbastanza **stabile** in età evolutiva
- Insieme di dimensioni comportamentali, ognuna **distribuita normalmente** nella popolazione generale
- CBCL fornisce per ogni dimensione comportamentale un **valore** che descrive **quantitativamente** un insieme di tratti comportamentali per un determinato individuo

Comportamento - C B C L



Un valore descrive un comportamento in modo assoluto oppure come “normale” o “patologico” rispetto ad una norma, derivata dalla popolazione generale

Genetica Quantitativa

TRATTI QUANTITATIVI

$$V_F = V_G + V_C + V_E$$

V_F = fenotipo

V_G = genotipo

V_C = ambiente condiviso

V_E = ambiente non condiviso

CBCL DSM ORIENTED

- **Problemi di Attenzione e Iperattività**
- **Problemi Oppositivo Provocatori**
- **Problemi di Condotta**

- Corrispondono bene alle diagnosi in base ai criteri DSM-IV-TR
- Elevata ereditabilità (0.56, 0.61, 0,71)

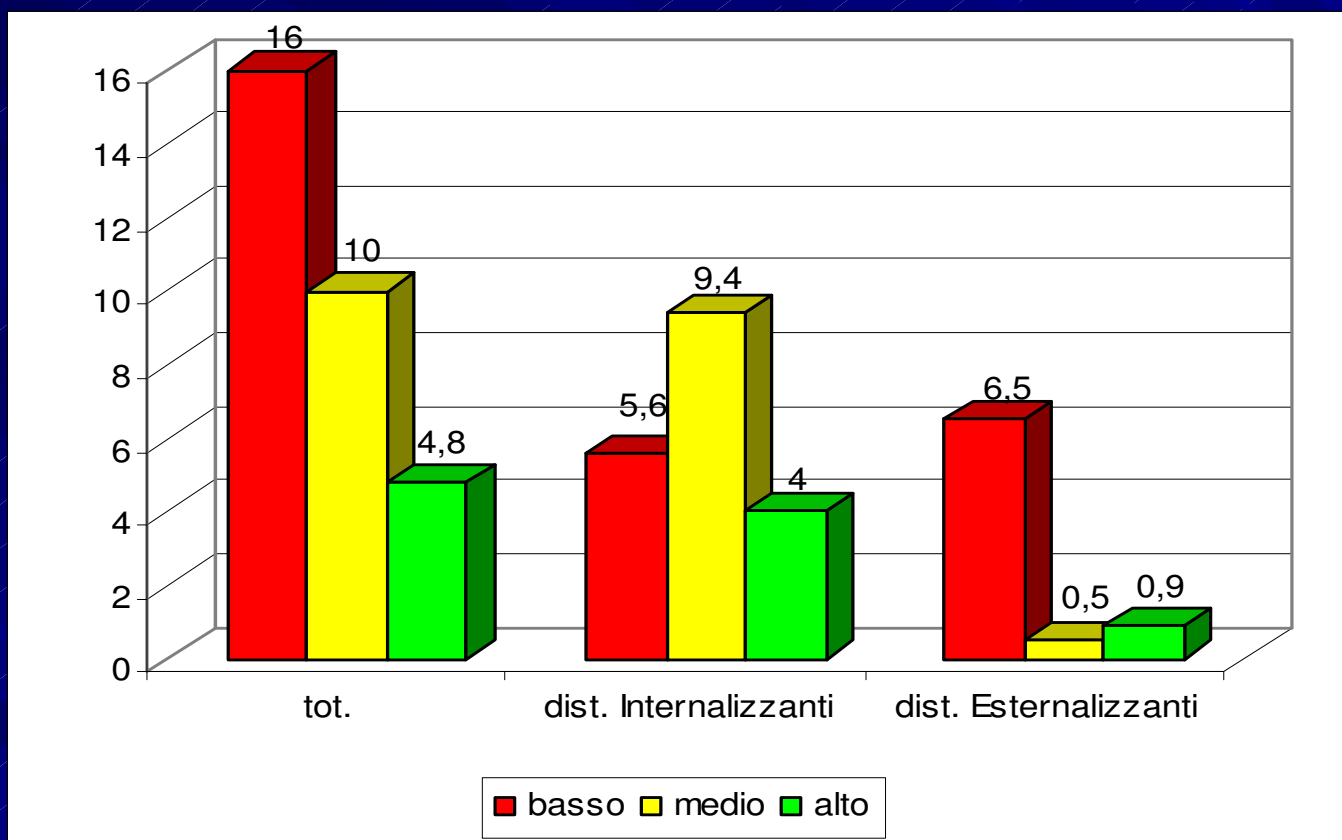
METODOLOGIA

- **CBCL 6/18**: compilata dai genitori
- **FATTORI AMBIENTALI:**
 - Parental **MARITAL STATUS**
 - Parental **SOCIO-ECONOMIC STATUS**
 - Livello di scolarità dei genitori
 - Reddito familiare
- **FATTORI GENETICI**

QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO ?



LIVELLO SOCIOECONOMICO E PREVALENZA DEL DISTURBO



Frigerio et al. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009 18: 217-26.

METODOLOGIA

- **CBCL 6/18**: compilata dai genitori
- **FATTORI AMBIENTALI:**
 - Parental **MARITAL STATUS**
 - Parental **SOCIO-ECONOMIC STATUS**
 - Livello di scolarità dei genitori
 - Reddito familiare
- **FATTORI GENETICI**



**QUALI GENI
SONO
IMPORTANTI?**

COMT



- DEGRADAZIONE DI DOPAMINA, EPINEFRINA, NOREPINEFRINA
- 60% AZIONE NELLA CORTECCIA PREFRONTALE
- 15% NELLO STRIATO (DAT)



2 ISOFORME VAL vs MET

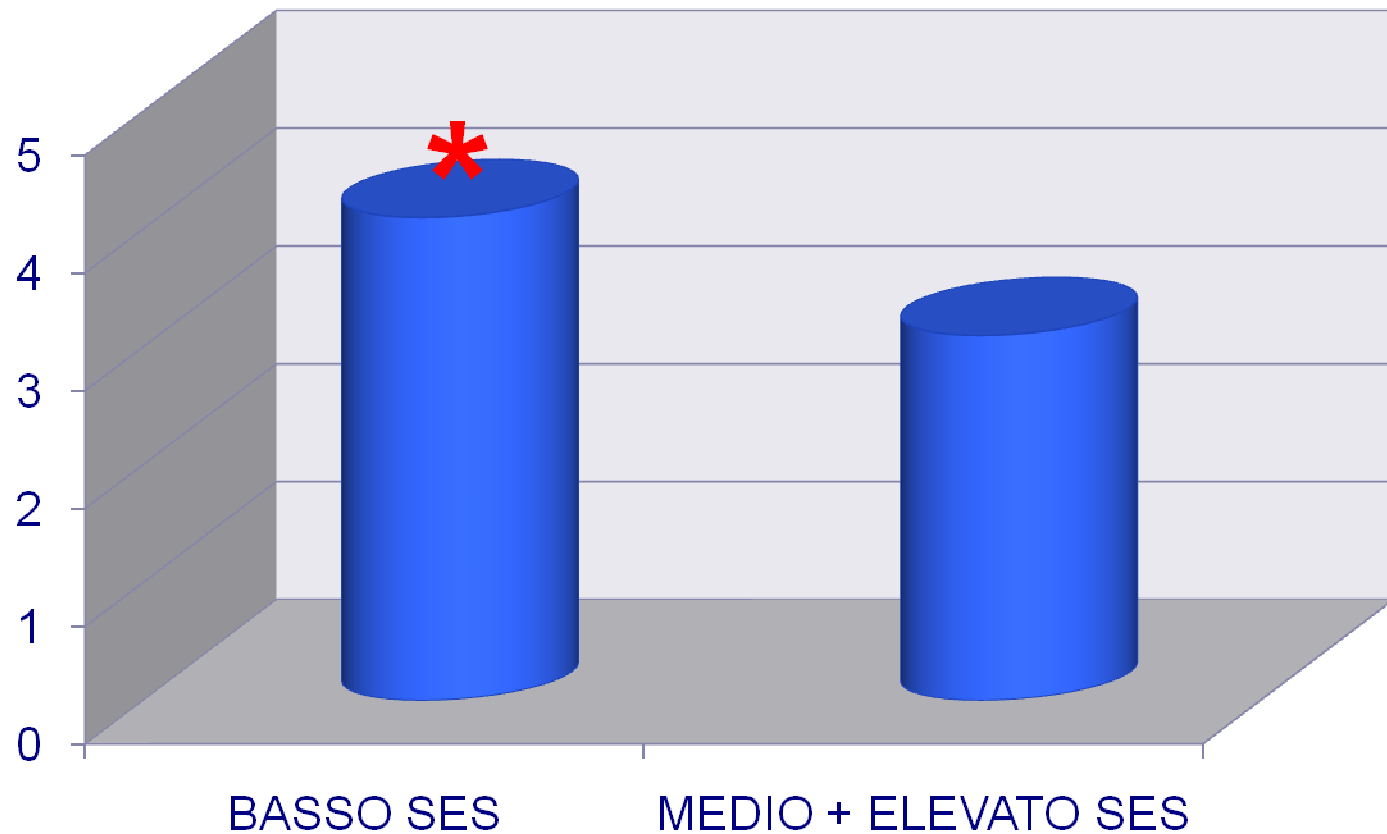
- **Val** 3-4 volte più attiva di **Met** nel degradare la dopamina.
- **Met/Met** prestazioni migliori (working memory/ inhibitory control task)
- Non ha effetto su funzioni PFC non regolate dopamina (Diamond et al. 2004)
- Ha effetto su test attenzione sostenuta in bambini affetti da ADHD (Bellgrove et al. 2005)

STUDI PRECEDENTI

- STUDI DI ASSOCIAZIONE ADHD/COMT PORTANO A RISULTATI CONTRASTANTI
- 2 STUDI DI METANALISI NEGANO ASSOCIAZIONE (Faraone et al. 2005; Cheuk et al 2006)
- Ragazzi affetti da ADHD Val/Val più aggressivi e più problemi di condotta (Caspi et al 2008)
- COMT x basso peso alla nascita esordio precoce di DC in bambini ADHD (Thapar et al. 2005) – non confermato (Sengupta et al. 2006)

Problemi di attenzione e iperattività

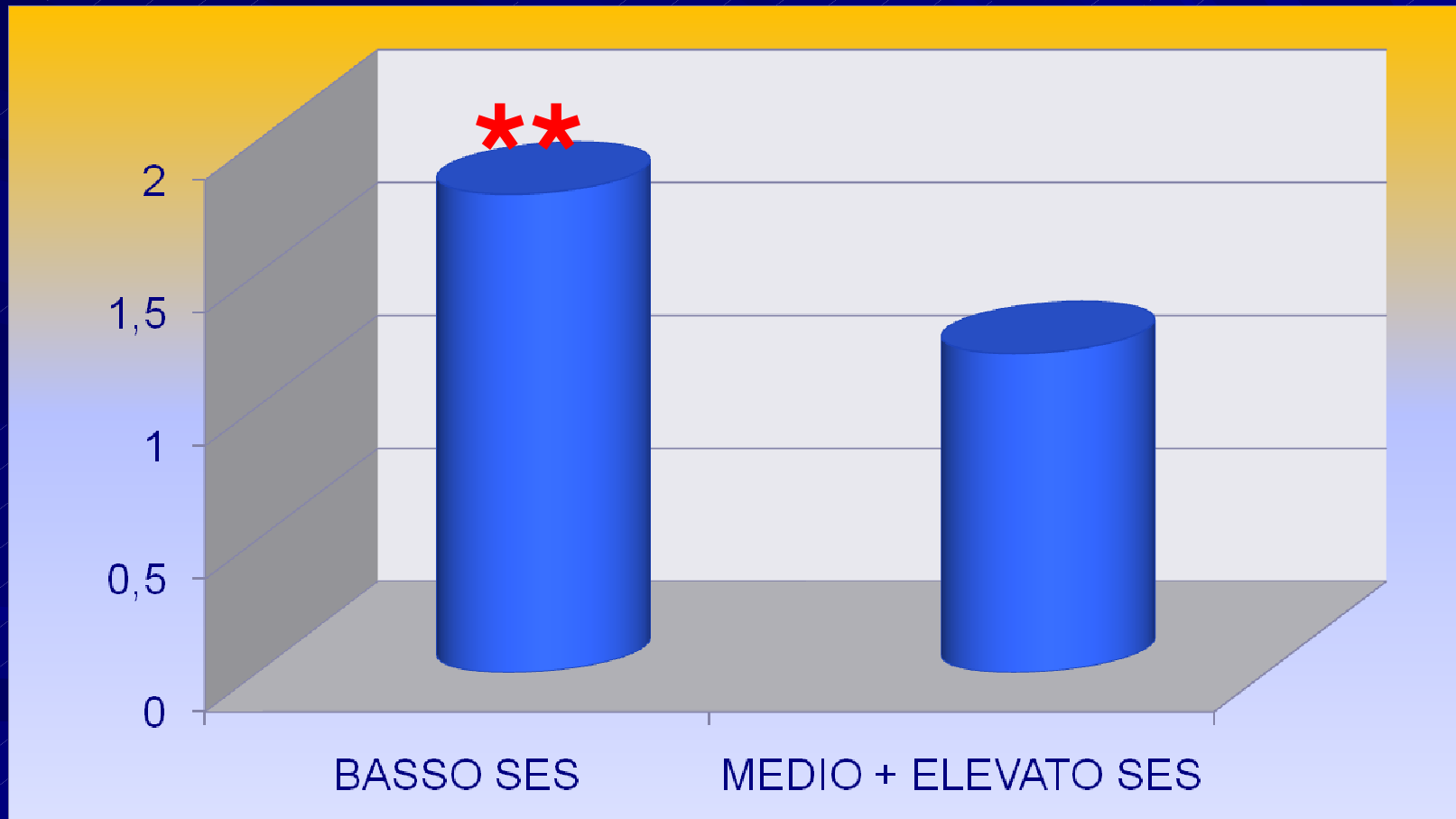
Stato Socio Economico



$P < 0.04$

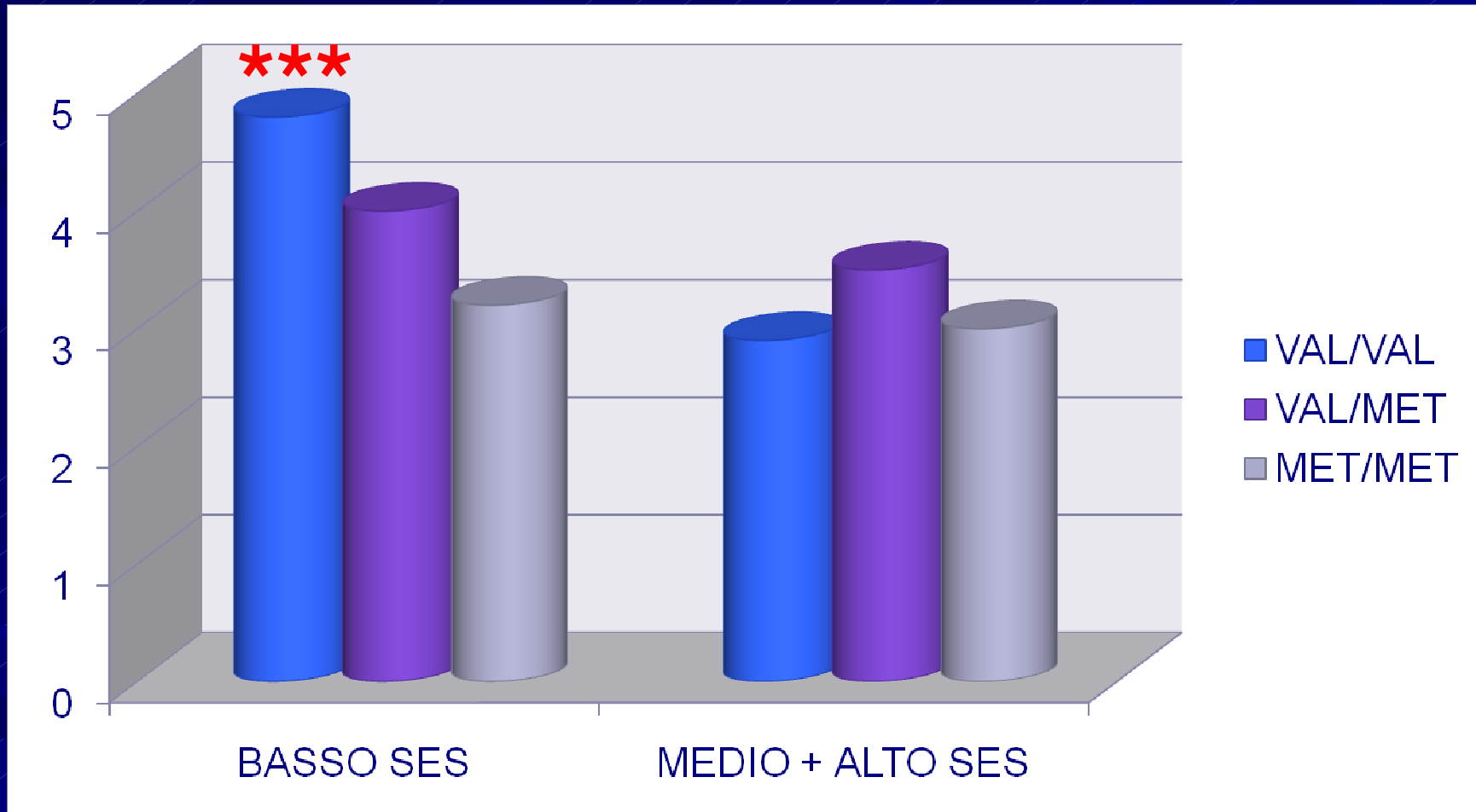
Problemi di CONDOTTA

Stato Socio Economico



P = 0.01

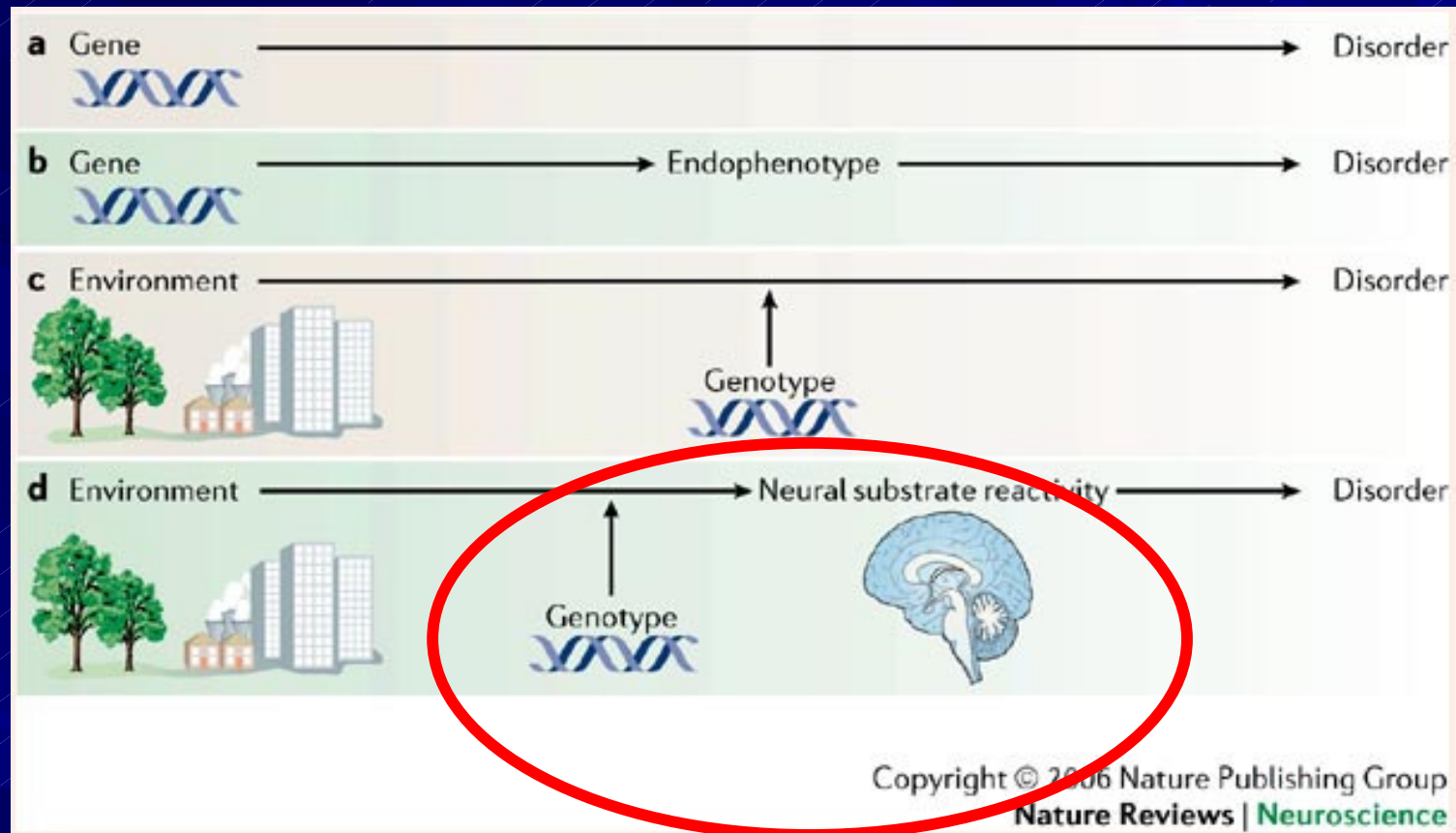
Problemi di Attenzione Iperattività COMT X SES



P= 0.003

**NUOVE
DOMANDE.....**

COME AVVIENE?



Caspi *et al.* *Nature Reviews Neuroscience* 7, 583–590 (July 2006) | doi:10.1038/nrn1925

COME AVVIENE?

- Modelli animali di esposizione a patogeni ambientali
- Migliore caratterizzazione dei patogeni ambientali
- Studi che comparino la diversa risposta a stimoli ambientali di gruppi di genotipi
- Studi di coorti epidemiologiche studiati per variabili 'neuroscientifiche'
- Considerare degli insiemi di geni attivi nella patofisiologia di un disturbo
- 'Genome-wide scan' all'interno di gruppi selezionati per l'esposizione a patogeni ambientali
- Considerare il 'pattern' demografico di un disturbo: sesso ed età

CONCLUSIONI

- Ragazzi portatori di varianti genetiche a rischio per problematiche attentive e iperattività ma inseriti in un contesto 'non predisponente' non mostrano problematiche diverse rispetto ai loro coetanei
- Ragazzi con varianti genetiche a rischio inseriti in un contesto 'predisponente' presentano maggiori problematiche sia rispetto ai ragazzi in famiglie 'rischio' sia rispetto ai ragazzi con varianti genetiche a rischio ma inseriti in ambienti protettivi
- Si può quindi ipotizzare che un contesto ambientale più difficile e meno protettivo, favorisca e aumenti la rilevanza delle influenze genetiche nel determinare la presenza di problematiche attentive e di iperattività in pre-adolescenza

CONCLUSIONI

- Interventi preventivi più specifici e mirati, basati su più fonti di informazione contemporaneamente
- Indirizzare le risorse verso un accurato monitoraggio dei ragazzi esposti ad un maggior rischio
- Ridurre i conflitti ed il rischio ambientale è la via privilegiata da percorrere.

SI RINGRAZIA PER LA COLLABORAZIONE

■ GRUPPO PRISMA

■ ISTITUTO SCIENTIFICO 'E MEDEA'

■ UNITA' DI PSICOPATOLOGIA DELL'ETA' EVOLUTIVA

- DR.SSA C MARINO
- DR.SSA V. PASTORE
- DR.SSA L. VANZIN
- DR.SSA O. CARLETT
- DR.SSA A FRIGERIO
- DR. M MOLTENI

■ LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE

- DR. R. GIORDA
- Dr.ssa M RUSCONI

■ UNIVERSITA' DI PISA e di PITTSBURGH

- DR.SSA P. RUCCI

■ UNIVERSITA' VITA E SALUTE- SAN RAFFAELE (MI)

- PROF M BATTAGLIA

TUTTE LE FAMIGLIE E I RAGAZZI CHE HANNO PARTECIPATO