



# Caratterizzazione genetica di una popolazione di pazienti affetti da Schizofrenia. Il ruolo delle varianti strutturali rare nel modulare l'endofenotipo farmaco-resistente: dati preliminari

A. Barone<sup>1</sup>, M. Falco<sup>2</sup>, F. Iasevoli<sup>1</sup>, M. Matrone<sup>1</sup>, E. F. Buonaguro<sup>1</sup>, C. Avagliano<sup>1</sup>, D. Notar Francesco<sup>1</sup>, E. Razzino<sup>1</sup>, R. Genesio<sup>2</sup>, P. Pignataro<sup>2</sup>, M. Capasso<sup>2</sup>, A. Gambale<sup>2</sup>, G. Vitiello<sup>2</sup>, I. Andolfo<sup>2</sup>, L. Nitsch<sup>2</sup>, A. Iolascon<sup>2</sup>, A. de Bartolomeis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Psichiatria e Psicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli studi di Napoli Federico II

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II

## INTRODUZIONE

La schizofrenia (SCZ) è un disturbo psichiatrico cronico e invalidante caratterizzato da un background genetico non-mendeliano altamente complesso ed eterogeneo. Recenti progressi nel sezionare l'architettura genetica della SCZ con approcci di tipo GWAS (Genome Wide Association Study) condotti su popolazioni vastissime hanno permesso di identificare centinaia di Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) associati, eppure questi esibiscono singolarmente un effetto modesto sul rischio di sviluppare la malattia. L'analisi della Copy Number Variants (CNVs) ha invece chiarito il ruolo delle varianti strutturali rare, meno frequenti nei pazienti affetti da SCZ ma tali da conferire un rischio significativo di sviluppare la malattia. L'intento di questo studio è quello di caratterizzare geneticamente una popolazione di pazienti affetti da SCZ, stimarne il rischio di ricorrenza, individuare possibili meccanismi patogenetici e qualora possibile, concepire interventi terapeutici personalizzati.

## METODI

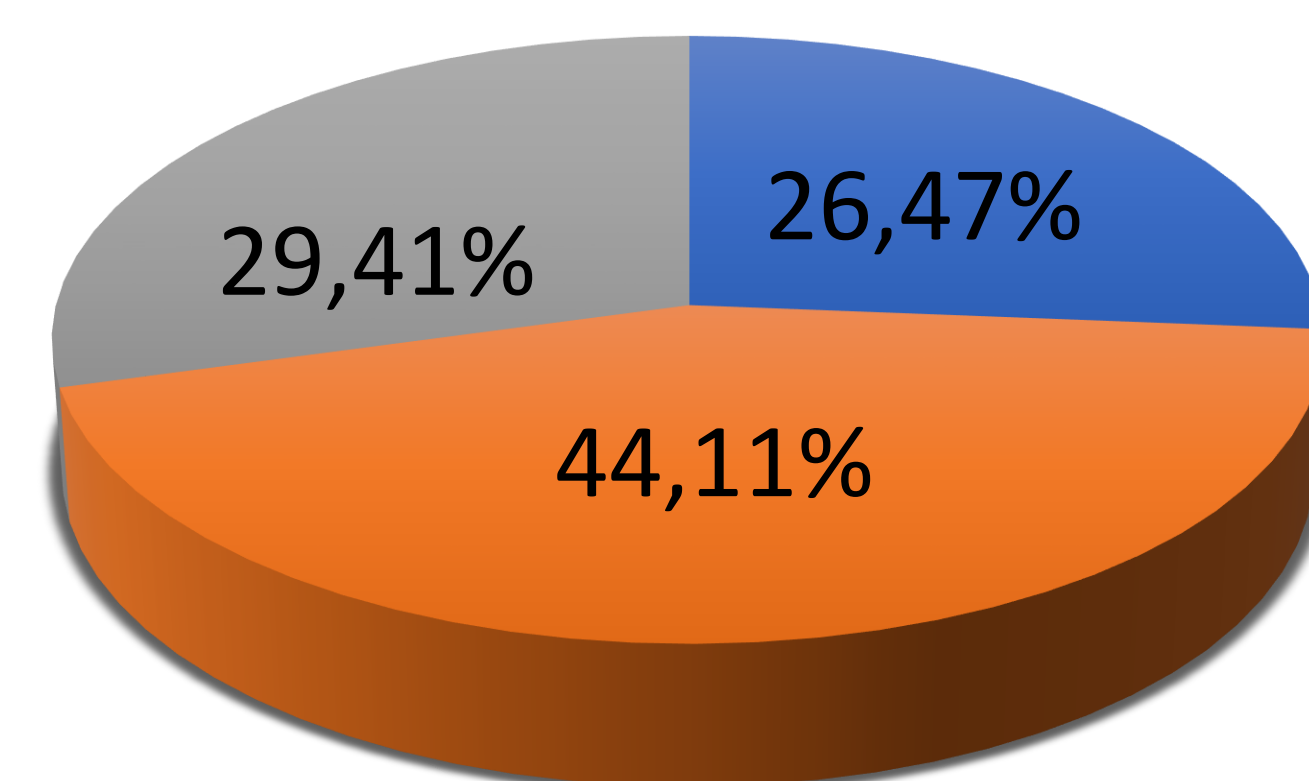
Sono stati inclusi 34 pazienti affetti da SCZ (8 femmine, 26 maschi; età media 38,4 anni) afferenti al servizio di DH della sezione di Farmacoresistenza Psichiatrica dell'UOC di Psichiatria e Psicologia dell'AOU Federico II. Tutti i pazienti si sono sottoposti a:

- valutazioni testistiche psicopatologiche e cognitive;
- consulenza genetica;
- successivo CGH+SNP array con piattaforma Agilent 2x400 oligo-SNP "GeneticSure".

## RISULTATI

- CNVs patogenetiche sono state riscontrate in 9 pazienti (26,47%). I riarrangiamenti identificati sono: delezione 15q13.1, duplicazione 16p13.11, delezione 22q11.22 (TOP3B), duplicazione 22q11.22 (PRODH, DGCR5, DGCR6), delezione RBFOX1, delezione TCF4; derivativo del cromosoma X (traslocazione X;Y).
- In 15 pazienti (44,11%) sono state rilevate CNVs potenzialmente patogenetiche che coinvolgono geni del neurosviluppo o correlati a patologie psichiatriche.
- Infine, 10 pazienti (29,41%) non hanno esibito CNVs di interesse, tuttavia mostravano aree di omozigosità in regioni in cui mappano geni coinvolti nello sviluppo neuronale.

Demographic categories	Frequency
<b>Gender</b>	
Male	26 (76,47%)
Female	8 (23,51%)
<b>Diagnosis</b>	
TRS	20 (58,82%)
Non-TRS	14 (41,17%)
<b>Age of onset</b>	
Early-onset (<17 aa)	10 (29,41%)
Non Early-onset	24 (70,58%)



- Riarrangiamenti patogenetici
- Riarrangiamenti potenzialmente patogenetici
- Ampie arie di omozigosità

## CONCLUSIONI

L'analisi delle CNVs ha permesso di caratterizzare la struttura genetica della malattia nell'intera coorte, valutare il rischio di ricorrenza per pazienti e familiari, e in alcuni casi ha consentito di perfezionare la diagnosi, identificando una condizione genetica specifica sottostante. Secondo la letteratura scientifica, le CNVs patogenetiche potrebbero spiegare circa il 2% dei casi di SCZ ma la loro elevata prevalenza nel nostro campione (27%) potrebbe essere stata determinata da una più elevata percentuale di pazienti refrattari alle terapie (TRS) e severamente ammalati, dal momento che i pazienti sono stati reclutati presso un servizio dedicato alle Psicosi Farmacoresistenti. Pertanto, il nostro proposito futuro sarà quello di dimostrare una robusta modulazione genetica sugli endofenotipi TRS, ampliando la dimensione del campione e conducendo ulteriori indagini nei pazienti in cui sono state rilevate alterazioni a significato incerto. Inoltre, crediamo che il ruolo del counseling genetico debba essere enfatizzato, oltre che nei disturbi neuropsichiatrici dell'infanzia, anche nei disturbi psichiatrici cronici dell'adulto, e innanzitutto nella SCZ, anche alla luce di un modello che la concepisce come un disturbo del neurosviluppo a rivelazione tardiva.