

## DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO E MODULAZIONE EPIGENETICA: METILAZIONE E IDROSSIMETILAZIONE NEL GENE BDNF

Calogero Virzi<sup>1,4</sup>, Federica Giorgetti<sup>1</sup>, Caterina Donà<sup>1</sup>, Eleonora Piccoli<sup>1</sup>, Laura Molteni<sup>1</sup>, Valentina Caricasole<sup>1</sup>, Eugenio Aguglia<sup>4</sup>, Bernardo Dell'Osso<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> University of Milan, Department of Mental Health, Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, Milan, Italy.

<sup>2</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Bipolar Disorders Clinic, Stanford University, CA, USA.

<sup>3</sup> "Aldo Ravelli" Center for Neurotechnology and Brain Therapeutic, University of Milan, Milan, Italy.

<sup>4</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Catania, Italy.

### INTRODUZIONE

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) è una condizione neuropsichiatrica caratterizzata da importante disabilità e gravata da stigma individuale e sociale. La patogenesi è di natura polifattoriale, data da rapporti complessi tra fattori genetici e non genetici (ambientali).

Pertanto, in questo studio è stata analizzata la modulazione epigenetica, in termini di metilazione e idrossimetilazione, del gene BDNF (Brain-Derived-Neurotrophic-Factor), che studi precedenti hanno indicato come un possibile biomarcatore di diversi disturbi psichiatrici.

Il presente studio rappresenta la prosecuzione di uno precedente, che ha confrontato pazienti con DOC e controlli sani a partire dal BDNF mRNA estratto dalle PBMCs (cellule mononucleate del sangue periferico), valutandone l'espressione genica e i livelli di metilazione e idrossimetilazione ai promotori dell'esone I, IV e IX, anche se solo i risultati emersi dal promotore dell'esone I erano risultati significativi.

### MATERIALI E METODI

Per l'attuale studio prospettico caso-controllo sono stati reclutati 40 pazienti con diagnosi di DOC già in trattamento farmacologico, testati con Y-BOCS, e un gruppo di 24 soggetti sani, sovrapponibili per età e sesso con i pazienti con DOC, senza alcun disturbo psichiatrico, in un periodo compreso tra Gennaio 2018 e Luglio 2019. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a prelievo di campione di saliva tramite tampone, dal quale si è estratto il BDNF DNA, analizzato a livello del promotore dell'esone I. Lo studio si è svolto presso i servizi ambulatoriali dell'U.O. di Psichiatria presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e l'Ospedale Luigi Sacco ASST Fatebenefratelli – Sacco di Milano, in collaborazione con l'Università degli studi di Teramo, facoltà di Bioscienze.

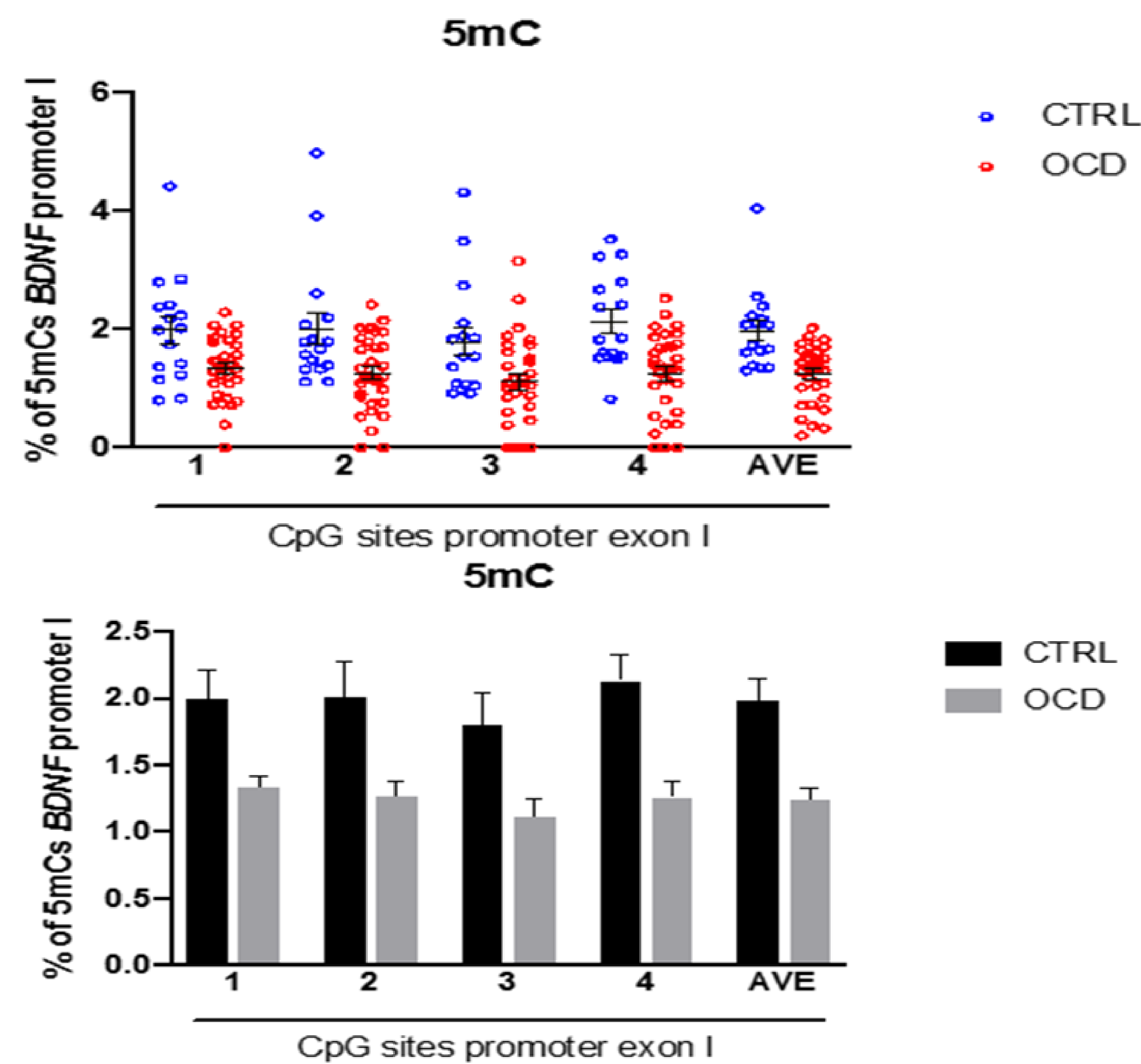
### RISULTATI

I dati preliminari hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di 5-mC (metilazione) e un significativo aumento di 5-hmC (idrossimetilazione) nel gruppo dei pazienti con DOC rispetto ai controlli. Per 8 di questi pazienti sono stati analizzati i risultati emersi dal campione salivare e da quello ematico precedente, evidenziando una correlazione significativa relativa all'idrossimetilazione. Non sono stati rilevati risultati significativi stratificando i pazienti con DOC rispetto a variabili demografiche e cliniche (età, sesso, trattamento farmacologico e gravità della malattia).

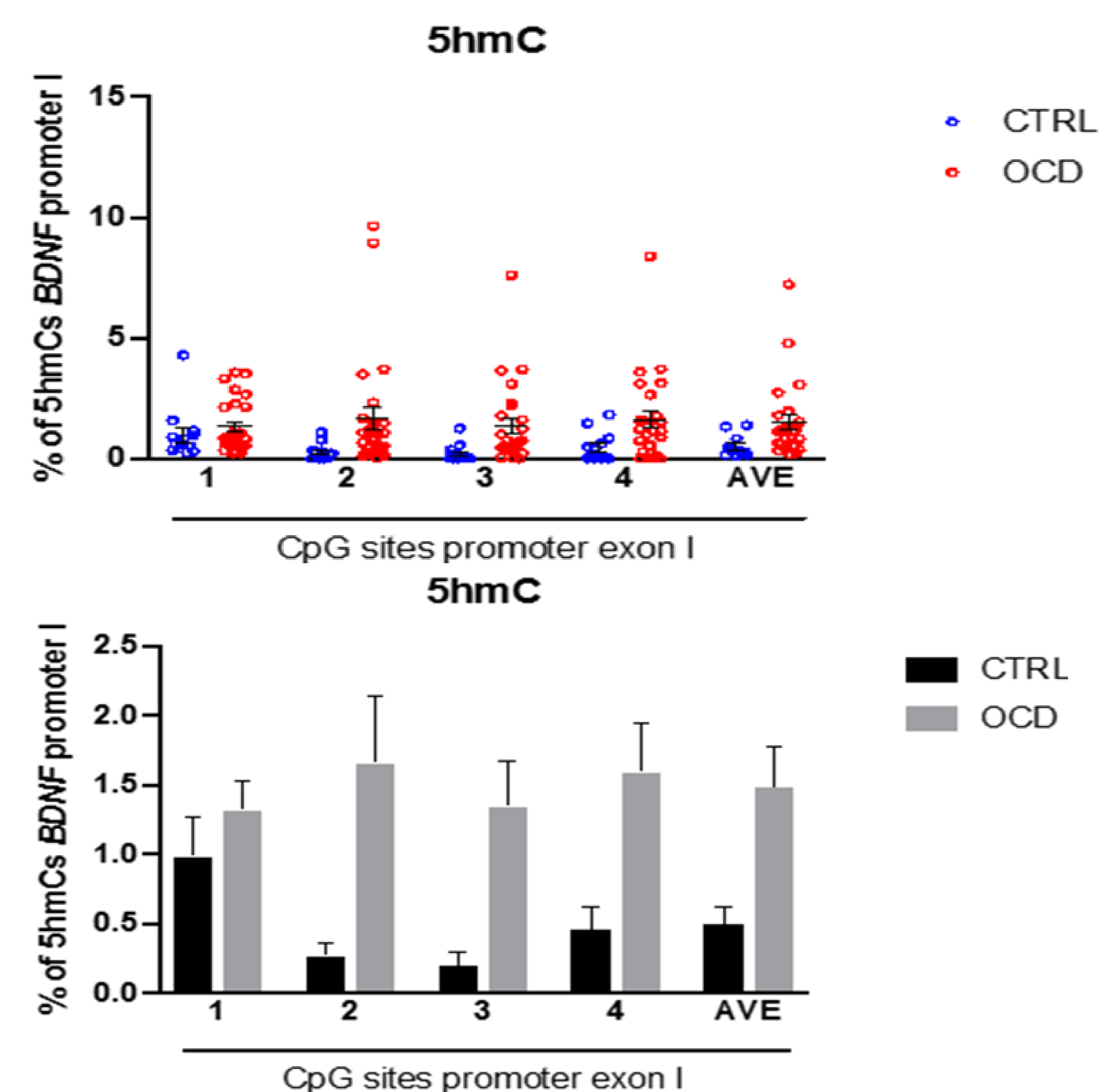
### CONCLUSIONI

I risultati del presente studio sono preliminari e, tuttavia, incoraggianti, in quanto coerenti con quelli ottenuti dallo studio precedente. E' stato accertato che nel **DOC** sussistono **alterazioni dei pattern epigenetici**, ipotizzando un **ruolo significativo del trattamento farmacologico**. E' auspicabile negli studi futuri aumentare la numerosità campionaria dei soggetti con DOC e di quelli sottoposti ad entrambi i tipi di prelievo (ematico e salivare), anche per valutare in modo significativo l'eventuale contributo di variabili cliniche e demografiche. Infine, per accertare il ruolo della terapia farmacologica sulla modulazione epigenetica, sono necessari studi che confrontino gruppi di pazienti con DOC in trattamento e gruppi di pazienti con DOC drug free.

### BOX PLOTS: METILAZIONE NEI GRUPPI DOC/CONTROLLI



### BOX PLOTS: IDROSSIMETILAZIONE NEI GRUPPI DOC/CONTROLLI



### BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Edition. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Cattaneo A, Cattaneo N, Begni V. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*, 6(11), 2016.
3. Gass P, Hellweg R. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker for affective disorders? *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1-4.
4. Oliveira-Maia AJ, Castro-Rodrigues P. Brain-derived neurotrophic factor: a biomarker for obsessive-compulsive disorder? *Front Neurosci*. 2015;9:134.
5. D'Addario C, Bellia F, Benatti B. Exploring the role of BDNF DNA methylation and hydroxymethylation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 114, 2019.