

**PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY, GENETICS AND PSYCHOPHARMACOLOGY OF EATING, PSYCHOTIC AND MOOD DISORDERS  
(PSICONEUROENDOCRINOLOGIA, GENETICA E PSICOFARMACOLOGIA DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE, PSICOTICI E DELL'UMORE)**

**Responsabile scientifico:** Alfonso Tortorella, ricercatore (SSD: MED/25)

**Componenti del gruppo (piccolo gruppo di ricerca):**

Michele Fabrazzo, ricercatore (SSD: MED/25)

Pasquale Scognamiglio, dottorando di ricerca (SSD: MED/25)

Umberto Volpe, ricercatore (SSD: MED/48)

**DESCRIZIONE SINTETICA DELLE LINEE DI RICERCA DEL GRUPPO**

**1) Identificazione dei geni che caratterizzano l'anoressia nervosa**

Da molti anni è stata riportata l'esistenza sia di una vulnerabilità geneticamente trasmissibile per l'AN sia di modificazioni a carico dei sistemi monoaminergici e peptidergici cerebrali coinvolti nella regolazione del senso di fame e sazietà. Per quanto concerne l'analisi genetica, gli studi familiari hanno riscontrato un aumentato rischio di malattia tra i familiari dei probandi con anoressia nervosa rispetto a quelli dei controlli e studi di associazione caso/controllo hanno evidenziato, in pazienti con anoressia nervosa, risultati contrastanti per i geni che codificano per i recettori serotoninergici. Lo sviluppo del Genetic Consortium for Anorexia Nervosa (GCAN), un consorzio formato da 20 nazioni di cui il nostro gruppo è parte attiva con altri tre gruppi italiani, nasce per dare una risposta, anche parziale, a questi quesiti. Infatti lo scopo principale del progetto è quello identificare i geni che caratterizzano l'anoressia nervosa. Il Consorzio, a sua volta, è parte e ed è finanziato, dal Wellcome Trust Case Control Consortium 3 (WTCCC3) (WTCCC3), con il quale abbiamo condotto il più grande studio di associazione genome-wide mai eseguito nei disturbi del comportamento alimentare. La genotipizzazione è stata completata in 2907 casi di AN e 14.860 controlli provenienti da 15 diversi paesi di origine europea.

**2) Identificazione di un fenotipo specifico di risposta al trattamento con litio**

I dati relativi alla risposta al trattamento con sali di litio nel disturbo bipolare sono ancora molto preliminari. La risposta al trattamento non sembra essere dissimile tra disturbo bipolare tipo I e tipo II e i dati sull'esistenza di un fenotipo specifico correlato alla risposta al trattamento con sali di litio è da considerarsi ancora preliminare. Lo sviluppo dell'[International Consortium on Lithium Genetics \(ConLiGen\)](#) ha l'obiettivo di condurre uno studio di associazione genome-wide rigorosamente riferito alla risposta trattamento con sali di litio nel disturbo bipolare. ConLiGen è il primo e più importante consorzio formato da 18 nazioni, di cui il nostro gruppo è parte attiva con altri due gruppi italiani, composto da vari centri di ricerca che si sono affiliati per effettuare uno studio di genotipizzazione su campione molto grandi. Obiettivi primari di ConLiGen sono: 1) definire un fenotipo specifico di risposta al litio; 2) valutare tutti gli aspetti della farmacogenetica relativi al trattamento con litio; 3) studiare la suscettibilità genetica a potenziali eventi avversi emergenti dal trattamento (ad esempio, l'aumento di peso, l'ipotiroidismo, tremore).

**3) Valutazione della secrezione mattutina di cortisolo e della risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene al Trier Social Stress test in pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare**

Il presente progetto si propone di studiare in un campione di pazienti con DCA: a) la secrezione mattutina di cortisolo per valutare la risposta dell'HPA in una condizione di stress cronico rappresentata dal disturbo alimentare persistente con le relative conseguenze sulla nutrizione e sul

peso corporeo; b) la risposta dell'HPA al Trier Social Stress Test quale modello di stress acuto; c) le caratteristiche temperamentali e caratteriali della personalità delle pazienti con DCA e la loro influenza sull'attività dell'asse HPA sopra valutata.

#### **4) Concentrazioni plasmatiche di colecistochinina e peptide YY in pazienti affetti da obesità semplice e in pazienti con bulimia nervosa dopo somministrazione di un pasto a elevato contenuto lipidico, associato o meno a colestiramina**

Il presente progetto si propone di studiare in un campione di pazienti con DCA: a) l'origine della ridotta risposta postprandiale del PYY nell'obeso e nel bulimico, somministrando un pasto a elevato contenuto lipidico, associato o meno a colestiramina; b) verificare il mantenimento della modulazione della risposta postprandiale del PYY dopo variazione dei livelli circolanti di CCK (che aumentano dopo colestiramina); c) identificare differenze o similarità nei meccanismi fisiopatologici alla base dell'obesità semplice e della bulimia nervosa; d) costruire un rationale per valutare, in futuro, nuove strategie terapeutiche per i disturbi alimentari, tra cui agonisti del recettore 1 di CCK o altri farmaci.

#### **5) Valutazione delle risposte neuroendocrine e degli endocannabinoidi all'ingestione di cibo per finalità edoniche**

Il presente progetto si propone, pertanto, di studiare in un campione di pazienti con DCA: a) la risposta di alcune molecole, quali il glucosio, l'insulina, il peptide YY<sub>3-36</sub>, la colecistochinina, la ghrelina, l'anandamide ed il 2-acilglicerolo a cibi altamente appetibili; b) le caratteristiche temperamentali e caratteriali della personalità delle pazienti con DCA; c) le relazioni tra i fattori biologici di cui sopra e gli aspetti personologici e clinici.

#### **6) Caratteristiche cliniche, personologiche, neuropsicologiche e biologiche della schizofrenia indotta dall'uso di cannabis**

A tutt'oggi, le caratteristiche cliniche, personologiche e biologiche della schizofrenia indotta da cannabis sono relativamente poco definite e non è ancora chiaro se il decorso di detta patologia si differenzi in qualche modo da quello della schizofrenia non indotta dalla sostanza. Inoltre, è noto che l'uso cronico di cannabis interferisce con le funzioni cognitive e che i pazienti con schizofrenia presentano vari deficit cognitivi, ma non si sa se le caratteristiche neurocognitive dei pazienti nei quali la schizofrenia è stata indotta da cannabis differiscano da quelle dei pazienti con esordio indipendente dall'uso di detta sostanza. Dal punto di vista biologico, infine, è ipotizzabile che il sistema dei cannabinoidi endogeni e quello delle neurotrofine cerebrali, coinvolte nel neurosviluppo e strettamente collegate sia agli endocannabinoidi sia al sistema endogeno di modulazione dello stress, rappresentato dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, abbiano caratteristiche differenti nei pazienti con schizofrenia indotta da cannabis rispetto agli altri. Tali aspetti, tuttavia, non sono stati mai esplorati. Lo scopo di questo lavoro è, pertanto, quello di contribuire alla caratterizzazione clinica, personologica, neuropsicologica e biologica della schizofrenia indotta da cannabis onde individuare variabili che possano fungere da fattori di rischio per l'esordio e/o per il decorso e l'esito della psicosi schizofrenica cannabis-indotta.

#### **7) Valutazione clinica dei meccanismi fisiopatologici del gusto nei disturbi del comportamento alimentare**

Il presente progetto si propone di studiare in un campione di pazienti con DCA: a) la presenza di possibili disturbi del gusto sia in fase acuta sia in fase di remissione sintomatologica; b) le caratteristiche temperamentali e caratteriali della personalità delle pazienti con DCA; c) le relazioni tra i fattori biologici di cui sopra e gli aspetti personologici e clinici.

#### **8) Valutazione clinica della sintomatologia ipomaniacale in pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare**

Nei disturbi della condotta alimentare (DCA) la comorbidità è la norma piuttosto che l'eccezione e tutte le condizioni, fisiche e psichiche che si manifestano contemporaneamente con il DCA tendono a complicare il corso e l'evoluzione della malattia. La comorbidità tra DCA e disturbo bipolare (DB) è stata spesso trascurata nonostante la chiara presenza di fattori psicopatologici comuni, come l'impulsività, l'alta incidenza di suicidi, la labilità emotiva e la ciclicità delle manifestazioni cliniche. Dal momento che la natura di questa connessione rimane poco conosciuta, soprattutto in assenza di studi di confronto diretto tra pazienti affetti da DCA vs pazienti DB, abbiamo una valutazione delle caratteristiche sintomatologiche e emperamentali di due differenti gruppi di pazienti affetti da DCA e che presentano caratteristiche cliniche tipiche dello spettro bipolare.

### **9) Valutazione delle variazioni stagionali in pazienti affetti da disturbi dell'umore**

L'ipotesi che i ritmi circadiani hanno un ruolo specifico nel DB è legata all'evidenza che la fluttuazione della sintomatologia affettiva è un carattere distintivo del DB. Per questo motivo nel corso degli ultimi decenni i ritmi circadiani sono stati considerati una componente primaria del complesso quadro clinico del DB. L'obiettivo principale del nostro studio è stato quello di indagare gli aspetti qualitativi e quantitativi della stagionalità tra i pazienti affetti da BD di tipo I e BD di tipo II e la loro relazione con i tratti temperamentali specifici dei due sottotipi.

### **10) Endofenotipi depressivi ed ansiosi come fattori di rischio di eventi cardiaci maggiori dopo sindrome coronarica acuta**

La depressione e la patologia ischemica coronarica (CHD) figurano tra i più importanti problemi di salute nei paesi sviluppati. Ad oggi, la natura del legame fra depressione ed ansia e malattia coronarica resta ancora da approfondire. In particolare, non è chiaro se malattia coronarica e depressione siano le manifestazioni di un comune substrato genetico e/o biologico, oppure se l'una aumenti il rischio dell'altra (o viceversa) ed eventualmente quali meccanismi fisiopatologici siano alla base di questa associazione. Il nostro studio valuterà i parametri biologici nei pazienti reclutati in istituti di ricerca cardiologica e condurrà uno studio genetico di associazione caso-controllo sui pazienti con ACS e sintomatologia depressiva e/o ansiosa per valutare i polimorfismi del gene codificante il traslocatore proteico mitocondriale e nel gene codificante il recettore dell'ossitocina, associati a specifici sintomi in pazienti con disturbi dell'umore. Le distribuzioni genotipiche dei polimorfismi dei pazienti verranno confrontate con quelle di soggetti di controllo sani

## **ATTIVITA' NEL TRIENNIO 2011-2013**

### **a) Interazione con gruppi di ricerca dell'Ateneo, operanti nei seguenti Dipartimenti**

- Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale
- Dipartimento di Medicina Sperimentale
- Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento

### **b) Partecipazione a progetti di ricerca**

- 1) "The Genetic Consortium for Anorexia Nervosa (GCAN)" per l'identificazione dei geni che caratterizzano l'anorexia nervosa.
- 2) "[The International Consortium on Lithium Genetics \(ConLiGen\)](#)" per definire un fenotipo specifico di risposta al trattamento con litio nel disturbo bipolare.
- 3) Valutazione della secrezione mattutina di cortisolo e della risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene al Trier Social Stress test in pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare.
- 4) Valutazione clinica dei meccanismi fisiopatologici del gusto nei disturbi del comportamento alimentare.

- 5) Concentrazioni plasmatiche di colecistochinina e peptide YY in pazienti affetti da obesità semplice e in pazienti con bulimia nervosa dopo somministrazione di un pasto a elevato contenuto lipidico, associato o meno a colestiramina.
- 6) Valutazione delle risposte neuroendocrine a cibi altamente appetibili in volontari sani e in pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare.
- 7) Caratteristiche cliniche, personologiche, neuropsicologiche e biologiche della schizofrenia indotta dall'uso di cannabis.
- 8) Valutazione delle risposte neuroendocrine e degli endocannabinoidi all'ingestione di cibo per finalità edoniche.
- 9) Valutazione clinica della sintomatologia ipomaniacale in pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare.
- 10) Valutazione delle variazioni stagionali in pazienti affetti da disturbi dell'umore.
- 11) Endofenotipi depressivi ed ansiosi come fattori di rischio di eventi cardiaci maggiori dopo sindrome coronarica acuta.

### **c) Prodotti**

1. Mencacci C, Aguglia E, Biggio G, Cappellari L, Di Sciascio G, Fagiolini A, Maina G, Tortorella A, Katz P, Ripellino C. C-QUALITY: cost and quality-of-life pharmaco-economic analysis of antidepressants used in major depressive disorder in the regional Italian settings of Veneto and Sardinia. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 Dec 3;5:611-21. doi: 10.2147/CEOR.S52063. eCollection 2013. PubMed PMID: 24348057; PubMed Central PMCID: PMC3857011.
2. Mencacci C, Aguglia E, Biggio G, Cappellari L, Di Sciascio G, Fagiolini A, Maina G, Tortorella A, Katz P, Ripellino C. C-QUALITY: cost and quality-of-life pharmaco-economic analysis of antidepressants in major depressive disorder in Italy. *Adv Ther.* 2013 Jul;30(7):697-712. doi: 10.1007/s12325-013-0046-z. Epub 2013 Aug 9. PubMed PMID: 23929174.
3. Manchia M, Adli M, Akula N, Ardu R, Aubry JM, Backlund L, Banzato CE, Baune BT, Bellivier F, Bengesser S, Biernacka JM, Brichant-Petitjean C, Bui E, Calkin CV, Cheng AT, Chillotti C, Cichon S, Clark S, Czerski PM, Dantas C, Zompo MD, Depaulo JR, Detera-Wadleigh SD, Etain B, Falkai P, Frisén L, Frye MA, Fullerton J, Gard S, Garnham J, Goes FS, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Heilbronner U, Hoban R, Hou L, Jamain S, Kahn JP, Kassem L, Kato T, Kelsoe JR, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, Kuo PH, Kusumi I, Laje G, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, López Jaramillo CA, Maj M, Malafosse A, Martinsson L, Masui T, Mitchell PB, Mondimore F, Monteleone P, Nallet A, Neuner M, Novák T, O'Donovan C, Osby U, Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Potash JB, Reich-Erkelenz D, Reif A, Reininghaus E, Richardson S, Rouleau GA, Rybakowski JK, Schalling M, Schofield PR, Schubert OK, Schweizer B, Seemüller F, Grigoriu-Serbanescu M, Severino G, Seymour LR, Slaney C, Smoller JW, Squassina A, Stamm T, Steele J, Stopkova P, Tighe SK, Tortorella A, Turecki G, Wray NR, Wright A, Zandi PP, Zilles D, Bauer M, Rietschel M, McMahon FJ, Schulze TG, Alda M. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS One.* 2013 Jun 19;8(6):e65636. Print 2013. PubMed PMID: 23840348; PubMed Central PMCID: PMC3686769.
4. Merlotti E, Mucci A, Volpe U, Montefusco V, Monteleone P, Bucci P, Galderisi S. Impulsiveness in patients with bulimia nervosa: electrophysiological evidence of reduced inhibitory control. *Neuropsychobiology.* 2013;68(2):116-23. doi: 10.1159/000352016.
5. Monteleone P, Tortorella A, Scognamiglio P, Serino I, Monteleone AM, Maj M. The acute salivary ghrelin response to a psychosocial stress is enhanced in symptomatic patients with bulimia nervosa: a pilot study. *Neuropsychobiology.* 2012;66(4):230-6. doi: 10.1159/000341877. Epub 2012 Oct 23. PubMed PMID: 23095350.

6. Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P, Esposito G, Catapano F, Maj M. Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: an open preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 Feb;22(2):132-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.06.006. Epub 2011 Jul 23. PubMed PMID: 21784621.
7. Jauhar S, Guloksuz S, Andlauer O, Lydall G, Marques JG, Mendonca L, Dumitrescu I, Roventa C, De Vriendt N, Van Zanten J, Riese F, Nwachukwu I, Nawka A, Psaras R, Masson N, Krishnadas R, Volpe U; European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? *BMC Psychiatry.* 2012 Mar 30;12:27. doi: 10.1186/1471-244X-12-27.
8. Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M. Are antipsychotics useful in the treatment of anorexia nervosa? A review of the literature. *Current Psychopharmacology*, 2013; 2:18-28.
9. Monteleone P, Scognamiglio P, Monteleone AM, Perillo D, Canestrelli B, Maj M. [Gastroenteric hormone responses to hedonic eating in healthy humans.](#) *Psychoneuroendocrinology.* 2013 Aug;38(8):1435-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.12.009. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23312063.
10. Monteleone P, Piscitelli F, Scognamiglio P, Monteleone AM, Canestrelli B, Di Marzo V, Maj M. [Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol in healthy humans: a pilot study.](#) *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):E917-24. doi: 10.1210/jc.2011-3018. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442280
11. Monteleone P, Scognamiglio P, Monteleone AM, Mastromo D, Steardo L Jr, Serino I, Maj M. [Abnormal diurnal patterns of salivary  \$\alpha\$ -amylase and cortisol secretion in acute patients with anorexia nervosa.](#) *World J Biol Psychiatry.* 2011 Sep;12(6):455-61. doi: 10.3109/15622975.2011.590226. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21745126
12. Monteleone P, Scognamiglio P, Canestrelli B, Serino I, Monteleone AM, Maj M. [Asymmetry of salivary cortisol and  \$\alpha\$ -amylase responses to psychosocial stress in anorexia nervosa but not in bulimia nervosa.](#) *Psychol Med.* 2011 Sep;41(9):1963-9. doi: 10.1017/S0033291711000092. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21284914

#### **d) Collaborazioni scientifiche con Università ed Enti sia nazionali che internazionali**

- 1) Università Federico II di Napoli
- 2) Università di Torino
- 3) Università di Pisa
- 4) Università di Catanzaro
- 5) Università La Sapienza Di Roma
- 6) Università di Salerno
- 7) Università di Cagliari
- 8) Università di Bari
- 9) Georgetown University (USA)
- 10) Georg-August-Universität Göttingen (D)
- 11) Istituto Superiore di Sanità

#### **Categorie ISI WEB di riferimento**

ENDOCRINOLOGY & METABOLISM  
 GENETICS & HEREDITY  
 NEUROSCIENCES  
 PHARMACOLOGY AND PHARMACY  
 PSYCHIATRY

#### **Settori Scientifico-Disciplinari di riferimento**

MED/25

**Settori ERC**

LS2\_8 Epigenetics and gene regulation

LS4\_3 Endocrinology

LS5\_3 Neurochemistry and neuropharmacology

LS5\_12 Psychiatric disorders

**ELENCO DEI LABORATORI**

**Laboratorio di Psiconeuroendocrinologia (Laboratory of Psychoneuroendocrinology)**

**Gruppo di riferimento:** Psychoneuroendocrinology, Genetics and Psychopharmacology of Eating, Psychotic and Mood Disorders (Psiconeuroendocrinologia, Genetica e Psicofarmacologia dei Disturbi del Comportamento Alimentare, Psicotici e dell'Umore).

**Responsabile scientifico:** Prof. Alfonso Tortorella

**Responsabile della sicurezza:** Prof. Michele Fabrazzo

**Categorie ISI Web:**

ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

NEUROSCIENCES

PSYCHIATRY

**Categorie ERC:**

LS4\_3 Endocrinology

LS5\_12 Psychiatric disorders

**SSD di riferimento:**

MED/25

**Laboratorio di genetica (Laboratory of Genetic)**

**Gruppo di riferimento** - Psychoneuroendocrinology, Genetics and Psychopharmacology of Eating, Psychotic and Mood Disorders (Psiconeuroendocrinologia, Genetica e Psicofarmacologia dei Disturbi del Comportamento Alimentare, Psicotici e dell'Umore).

**Responsabile scientifico:** Prof. Alfonso Tortorella

**Responsabile della sicurezza:** Prof. Michele Fabrazzo

**Categorie ISI Web:**

GENETICS & HEREDITY

NEUROSCIENCES

PSYCHIATRY

**Categorie ERC:**

LS2\_8 Epigenetics and gene regulation

LS5\_12 Psychiatric disorders

**SSD di riferimento:**

MED/25

**Laboratorio di Psicofarmacologia (Laboratory of Psychopharmacology)**

**Gruppo di riferimento** - Psychoneuroendocrinology, Genetics and Psychopharmacology of Eating, Psychotic and Mood Disorders (Psiconeuroendocrinologia, Genetica e Psicofarmacologia dei Disturbi del Comportamento Alimentare, Psicotici e dell'Umore).

**Responsabile scientifico:** Prof. Michele Fabrazzo

**Responsabile della sicurezza:** Prof. Alfonso Tortorella

**Categorie ISI Web:**

NEUROSCIENCES

PHARMACOLOGY AND PHARMACY  
PSYCHIATRY

***Categorie ERC:***

LS5\_3 Neurochemistry and neuropharmacology

LS5\_12 Psychiatric disorders

***SSD di riferimento:***

MED/25