

SYNLAB 

Linea
**SALUTE
MENTALE**

Test e analisi
dedicate alla
psichiatria



INDICE

myEDIT-B

Disturbi di interesse psichiatrico e disturbo bipolare p. 5

Disturbo bipolare e depressione unipolare p. 6

- Caratteristiche del disturbo bipolare
- Sintomi sovrapponibili fra fase depressiva del disturbo bipolare e depressione unipolare

Punti critici nel processo diagnostico del disturbo bipolare p. 8

Il nuovo test myEDIT-B p. 10

- Cos'è?

Processo diagnostico differenziale con il test myEDIT-B p. 12

- A chi è rivolto il test?
- Vantaggi del test myEDIT-B

Malattie genetiche ereditarie

Sindrome dell'X-fragile e patologie associate a premutazione p. 15

CGH Array Cariotipo molecolare p. 16

Esoma p. 17

Farmacogenetica

myPSY p. 19

- Perché scegliere myPSY?

Analisi metagenomica del microbiota intestinale

myBIOME p. 23

- Principali metaboliti ricercati con myBIOME e utili in campo
- Neurodegenerazione e neuroinfiammazione: deterioramento cognitivo e Alzheimer
- Folati, depressione e schizofrenia
- GABA ed eccitabilità neuronale
- Terapie psichiatriche e modificazioni del microbioma intestinale

myEDIT-B

La prima analisi su **prelievo ematico**
per la **diagnosi differenziale**
tra **disturbo bipolare**
e **depressione unipolare**

Disturbi di interesse psichiatrico e disturbo bipolare

**84
MILIONI**
di persone soffrono di
DISTURBI MENTALI
in **Europa**

17%
della popolazione
europea

L' **1,3%**
ha ricevuto
una diagnosi di
**DISTURBO
BIPOLARE**

Oltre **600.000 PERSONE** in Italia hanno
ricevuto una diagnosi di **DISTURBO BIPOLARE**,
ma si stima che altrettante ne soffrono
senza aver mai avuto una diagnosi:

1,2 oltre
MILIONI
DI PERSONE

2%
della popolazione

Disturbo bipolare e depressione unipolare

Caratteristiche del **disturbo bipolare**

- ✓ Alternanza di episodi di **depressione** con episodi di **eccitazione / mania**
- ✓ La fase maniacale può essere confusa dai pazienti come un momento di benessere e il non recarsi dal medico può ritardare ulteriormente la diagnosi
- ✓ L'abuso di sostanze può mascherare altri sintomi
- ✓ Gli sbalzi d'umore nell'adolescenza possono essere percepiti come normali
- ✓ Il 50%-80% delle volte il disturbo bipolare inizia proprio con un episodio depressivo

Sintomi sovrapponibili fra **fase depressiva del disturbo bipolare** e **depressione unipolare**

Gli attuali criteri diagnostici (DSM-5) richiedono per la diagnosi di disturbo depressivo unipolare (o depressione maggiore, MDD) la presenza, per almeno due settimane, di **almeno 5 di questi sintomi caratteristici**:

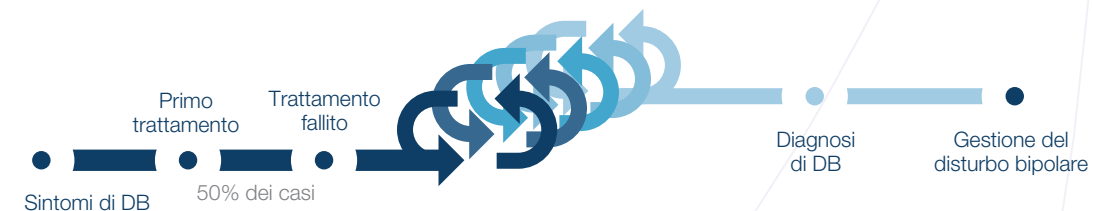
- ✓ Umore depresso per la maggior parte della giornata
- ✓ Marcato disinteresse o piacere verso le normali attività
- ✓ Significativa perdita di peso o alterazioni dell'appetito (aumento o diminuzione significativi)
- ✓ Insonnia o ipersonnia persistente
- ✓ Agitazione psicomotoria o rallentamento della motricità
- ✓ Sensazione di fatica o di perdita di energie
- ✓ Bassa autostima o eccessivi sensi di colpa
- ✓ Diminuzione delle capacità di attenzione e concentrazione
- ✓ Ricorrenti pensieri di morte, ideazioni suicidarie o tentativi di suicidio

Gli stessi sintomi sono previsti anche per diagnosticare la **fase depressiva di un disturbo bipolare**.

I sintomi depressivi del disturbo bipolare e della depressione unipolare sono infatti spesso sovrapponibili. **Ciò costituisce una delle principali ragioni per cui la diagnosi di questa patologia è spesso tardiva.**

Punti critici nel processo diagnostico del disturbo bipolare

- La depressione unipolare e il disturbo bipolare sono clinicamente simili
- Il processo diagnostico attuale è basato sul modello trial&error:



- Il 50% dei pazienti riceve una errata diagnosi iniziale
- Questo lungo percorso fatto di tentativi (trial) ed errori (error) può durare in media 7,5 anni[†]**

Rischio aumentato per il paziente:

- Trattamenti non efficaci (50% dei casi)
- Ridotta qualità di vita
- Comorbidità
- Dipendenze
- Ospedalizzazione
- Suicidio

SYNLAB offre un supporto ai metodi gold standard della diagnostica in psichiatria attraverso metodi oggettivi che consentono di **discriminare i pazienti bipolari dai pazienti unipolari.**

Il nuovo test my**EDIT-B**

Il test può essere richiesto come supporto alla diagnosi effettuata dallo specialista per **discriminare il disturbo bipolare dalla depressione unipolare.**

Attraverso il semplice prelievo di un campione di sangue è possibile condurre lo **studio epigenetico di specifici geni la cui rilevanza per il sistema nervoso centrale, i disturbi dell'umore e i meccanismi infiammatori è stata scientificamente dimostrata.**

Cos'è?

Il test myEDIT-B, attraverso tecnologie NGS, analizza specifiche sequenze di RNA (biomarcatori) che presentano differenze nei pazienti affetti da disturbo bipolare o depressione.

L'analisi si concentra sulle modifiche del nucleotide adenosina (A) che viene modificato in inosina (I) (editing dell'RNA A to I) per mezzo di specifici enzimi ADARS all'interno sequenze di RNA.

Le alterazioni dell'editing dell'RNA sono modifiche post trascrizionali che sono state **associate a diversi disturbi**, tra cui le malattie neurologiche del sistema nervoso centrale, il cancro e le malattie autoimmuni.

Processo diagnostico differenziale con il test myEDIT-B

Processo veloce, affidabile e sicuro



Fase I

La fase iniziale del test myEDIT-B prevede la **valutazione clinica da parte del medico** e il successivo **prelievo di un campione di sangue del paziente**.



Fase II

Il campione ematico viene inviato al laboratorio SYNLAB, in cui si procede con l'estrazione e processazione dell'RNA contenuto al suo interno. Il materiale amplificato viene sottoposto a sequenziamento tramite tecnologia **Next Generation Sequencing**.



Fase III

I risultati del sequenziamento vengono analizzati insieme ai dati clinici del paziente (età, sesso e trattamento) attraverso **algoritmi proprietari sviluppati attraverso l'intelligenza artificiale**. Questa analisi permette di interpretare gli eventi di editing dell'RNA di specifici marcatori.



Fase IV

I risultati della precedente analisi bioinformatica vengono restituiti al medico **indicando se il campione del paziente si allinea con un profilo bipolare o unipolare**.

A chi è rivolto il test?

- ✓ Pazienti ≥18 anni
- ✓ Sesso femminile / maschile
- ✓ Con un episodio depressivo maggiore (moderato o grave)
- ✓ Trattati per un episodio depressivo
- ✓ Con diagnosi di depressione

Vantaggi del test myEDIT-B:

- ✓ Elevata sensibilità e specificità (>80%)
- ✓ Indolore: un solo prelievo di sangue
- ✓ Risultati disponibili in tempi brevi
- ✓ Accesso più rapido al trattamento
- ✓ Rapido follow-up del paziente
- ✓ Validato clinicamente
- ✓ Marcato CE-IVD

Reference:

- Major depressive disorder. O. Christian et al. Nature reviews. Disease primers vol. 2 16065. 15 Sep. 2016, doi:10.1038/nrdp.2016.65
- Bipolar Disorder. A. Jain, P. Mitra [Updated 2023 Feb 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/>
- A game changer for bipolar disorder diagnosis using RNA editing based biomarkers N. Salvetat, et al. Translational Psychiatry, 2022 DOI: 10.1038/ s41398 022 01938 6
- PDE8A to discriminate in blood samples depressed patients and suicide attempters from healthy controls based on A to I RNA editing modifications. N. Salvetat, et al. Translational Psychiatry , 2021 , DOI: 10.1038/ s41398 021 01377 9
- RNA editing blood biomarkers for predicting mood alterations in HCV patients; N Salvetat, et al: 2019, J. Neuro Virol DOI: 10.1007/s13365 01900772 9
- In vitro screening for drug induced depression and/or suicidal adverse effects: a new toxicogenomic assay based on CE SSCP analysis of HTR2C mRNA editing in SH SY5Y cells. L Cavarec, et al: Neurotox Res. 2013 Jan;23(1):49 62.
- Brain region specific alterations of RNA editing in PDE8A mRNA in suicide decedents. F Chimienti, et al: Translational Psychiatry 2019 Mar14;9(1):112
- Emerging RNA editing biomarkers will foster drug development S Van der Laan, et al: Drug Discovery Today 2017 Jul;22(7):1056 1063. Review.
- Region specific alterations of A to I RNA editing of serotonin 2c receptor in the cortex of suicides with major depression D Weissmann, et al: Translational Psychiatry. 2016 Aug 30;6(8):e878. DOI: 10.1038/tp.2016.121
- Euthymic and depressed bipolar patients are characterized by different RNA editing patterns in blood; Hayashi et al 2023, Psychiatry Res, DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115422

† WHO, Angst et al. 2011, Ghaemi et al. 1999

Malattie genetiche ereditarie

Sindrome dell'X-fragile e patologie associate a premutazione

La Sindrome da X-fragile (o Sindrome di Martin-Bell) è **la causa più comune di deficit intellettivo**.

L'incidenza stimata è di **1 su 4.000 - 9.000 maschi** e **1 su 7.000 - 15.000 femmine**.

I sintomi più comuni sono il **ritardo nel linguaggio e/o problemi comportamentali**.

Oltre ai deficit cognitivi, possono essere presenti **dismorfismi lievi** e disturbi del comportamento come **iperattività da deficit di attenzione** o **comportamento di tipo autistico**.

La Sindrome dell'X-Fragile è **causata nella maggior parte dei casi dalla mutazione completa** (>200 ripetizioni della tripletta CGG) **del gene FMR1**.

La presenza della premutazione (tra 55 e 200 ripetizioni CGG), si associa a **disturbi come la sindrome tremore/atassia (FXTAS)** e **disturbi neuropsichiatrici associati all'X-Fragile (FXAND)**.

La sindrome da tremore/atassia (FXTAS) è una malattia neurodegenerativa con esordio in età adulta (intorno ai 60 anni). Colpisce principalmente i maschi ed è caratterizzata da tremore intenzionale progressivo, andatura atassica e declino cognitivo.

I disturbi neuropsichiatrici associati all'X-Fragile (FXAND) **insorgono in età pediatrica e includono ansia, ADHD o disturbi dello spettro autistico.**

Test disponibili:

- ✓ Analisi di premutazione del gene FMR1
- ✓ Analisi di premutazione e mutazione completa del gene FMR1

CGH Array Cariotipo molecolare

Il CGH Array è una **tecnica molecolare ad alta risoluzione** che permette di evidenziare microdelezioni o microduplicazioni cromosomiche che coinvolgono regioni genomiche molto piccole (<10 Mb), non visibili mediante l'analisi del cariotipo convenzionale.

Tali varianti talvolta si associano a **quadri sindromici con disabilità intellettiva e/o comportamentale e/o fisica**, come:

- ✓ Disordini dello spettro autistico
- ✓ Ritardo psicomotorio
- ✓ Disturbi comportamentali
- ✓ Deficit di attenzione
- ✓ Iperattività
- ✓ Epilessia
- ✓ Microcefalia

Nonostante singolarmente siano condizioni rare, nel complesso hanno **una frequenza stimata di circa 1:1.000-2.000 nati.**

Esoma

L'analisi dell'esoma è **un test che permette di analizzare**, mediante tecnica di sequenziamento **Next Generation Sequencing (NGS)**, **le regioni codificanti di tutto il genoma dell'individuo** (oltre 20000 geni).

Circa l'80% delle mutazioni geniche sono a carico di regioni esoniche, pertanto questa analisi permette di **identificare variazioni del DNA potenzialmente causative di malattia** o indicative dello stato clinico del paziente.

Il test dell'esoma **permette di ridurre i tempi e i costi per arrivare ad una diagnosi genetica molecolare** specialmente laddove vi siano variabilità clinica ed eterogeneità genetica, e presentazioni fenotipiche poco chiare, sfumate o atipiche.

Per i **disordini dello sviluppo neurologico**

l'analisi dell'esoma può raggiungere una resa diagnostica del 45%.

Farmacogenetica

myPSY

I disturbi mentali sono considerati una delle principali cause di malattia e disabilità.

Attualmente, 450 milioni di persone soffrono di disturbi mentali o neurologici in tutto il mondo → 1 persona su 4 è affetta in una determinata fase della vita da tali condizioni patologiche.

myPSY è un test di farmacogenetica, che permette di **analizzare determinate varianti in geni che codificano proteine coinvolte nel metabolismo di farmaci utilizzati in ambito psichiatrico** quali antidepressivi e psicofarmaci.

Pannello SYNLAB myPSY:

Pannello	Farmaci chiave	Geni analizzati
myPSY	Antidepressivi <ul style="list-style-type: none">• Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)• Antidepressivi triciclici (TCA) Antipsicotici Ansiolitici <ul style="list-style-type: none">• Benzodiazepine	Principali pathway metabolici: CYP2D6, CYP2C19 Inoltre: CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6

Perchè scegliere myPSY?

- ✔ Fino al **30%** dei pazienti affetti da depressione **non trae beneficio dai farmaci assunti**
- ✔ Il ruolo della farmacogenetica è **fondamentale per l'adeguamento della terapia in più dell'80% dei farmaci prescritti** in ambito neuropsichiatrico.
- ✔ Il test permette di adeguare il trattamento in modo personalizzato e quindi **ridurre gli effetti collaterali** della terapia psicofarmacologica.
- ✔ Consente di pianificare e implementare una **terapia personalizzata**.
- ✔ I pazienti con il supporto dei test di farmacogenetica, hanno una **riduzione degli eventi di reazioni avverse** al farmaco (ADEs), **permettendo una riduzione dei costi sanitari ad essi correlati** rispetto a chi accede ad una terapia senza il supporto della farmacogenetica.

Il solo test ABCB1 non è raccomandato per gli antidepressivi poiché la maggior parte sono metabolizzati da CYP2D6, CYP1A2 e / o CYP2C19, e non da ABCB1. Inoltre, gli studi sui legami tra genotipi ABCB1 e fenotipi clinici o molecolari sono finora in gran parte incoerenti. Di conseguenza, non sono state raccomandate modifiche nella somministrazione di farmaci per individui portatori di varianti nella sequenza di ABCB1. (PharmGKB April 2018 "<https://www.pharmgkb.org/vip/PA267>" ref).



Esempio di report di myPSY

Tipologia: Antidepressivo I

Categoria farmaco	Generico	Meccanismo primario interessato	Può avere efficacia ridotta	Utilizzato secondo prescrizione	Può incrementare la tossicità
Antidepressivi					
SSRI	Citalopram	CYP2C19, CYP2D6			●
	Escitalopram	CYP3A4, CYP2C19			●
	Dapoxetina	CYP2D6			●
	Fluoxetina	CYP2D6			●
	Paroxetina	CYP2D6			●
	Sertralina	CYP2B6		●	
	Fluoxamina	CYP2D6			●
SMS	Vilazodone	CYP3A4			●
SNRI	Levomilnacipran	CYP3A4		●	
	Milnacipran	UGT		●	
	Venlafaxina	CYP2D6			●

Legenda simboli, Raccomandazione:

- Può avere una diminuzione dell'efficacia, usare un dosaggio maggiore.
- Utilizzare la dose standard.
- Può avere una maggiore tossicità, usare una dose ridotta.

Analisi metagenomica del microbiota intestinale

myBIOME

Un elevato numero di studi ha indagato il ruolo che il microbiota intestinale (l'insieme dei microrganismi che popolano l'intestino) riveste nei confronti dell'asse microbiota-intestino-cervello, cioè il fisiologico dialogo bidirezionale fra batteri intestinali e sistema nervoso centrale.

Il microbiota dialoga con il cervello in diversi modi: interagendo con le cellule intestinali e il sistema nervoso enterico, direttamente con il sistema nervoso centrale (vie ormonali, nervose e metaboliche) e generando segnali immunitari.

Il test myBIOME può essere utile in numerose situazioni psico-patologiche poiché analizza il 100% dei microrganismi intestinali e permette di evidenziare:

- ✓ Equilibri fra specie diverse
- ✓ Qualità e quantità dei microrganismi presenti
- ✓ Potenziale di produzione di metaboliti intestinali
- ✓ Specifiche situazioni di squilibrio da correggere

L'analisi fornisce un report dettagliato e una guida interpretativa con suggerimenti volti a ristabilire l'equilibrio del microbiota.

Principali metaboliti ricercati con myBIOME e utili in campo:

- ✓ Lipopolisaccaride (LPS)
- ✓ Acidi grassi a catena corta (butirrato, propionato, acetato)
- ✓ Indol-propionato (IPA)
- ✓ Acido folico (vitamina B9)
- ✓ Acido γ -amminobutirrico (GABA)

Neurodegenerazione e neuroinfiammazione: deterioramento cognitivo e Alzheimer

Secondo un recente studio pubblicato su Cell & Host Microbe, **specifici cambiamenti nel microbiota intestinale contribuirebbero ad alterazioni fisiologiche nell'ippocampo e nel comportamento cognitivo**. Il microbiota intestinale può quindi svolgere un ruolo chiave nella mediazione dei fattori di rischio ambientali per il deterioramento cognitivo:

- ✓ La risposta neuro-infiammatoria stimolata dal metabolita microbico **LPS** promuove la produzione di proteina beta-amiloide (A β 42), fornendo la prova di **un possibile legame tra il microbiota intestinale e la malattia di Alzheimer**.
- ✓ Il microbiota dei pazienti affetti da Alzheimer è **caratterizzato da una forte prevalenza di batteri pro-infiammatori Gram negativi** a scapito di quelli antinfiammatori
- ✓ **Una riduzione nel numero di Bifidobacterium potrebbe essere correlato con gli alti livelli di A β 42** nel liquido cerebro-spinale dei pazienti con Alzheimer
- ✓ **Bacteroides fragilis può indurre neuro-infiammazione e neuro-degenerazione** attraverso l'intestino

Variazioni nei livelli di alcuni **acidi grassi a catena** corta (butirrato, propionato, acetato) prodotti dal microbiota intestinale possono influenzare il **declino cognitivo**:

- ✓ L'acetato, il propionato e il butirrato, svolgono un'azione benefica sul sistema nervoso
- ✓ Una bassa produzione intestinale di **indol-propionato** (IPA) può favorire danni ossidativi al sistema nervoso accelerando il processo di neuro-infiammazione

Folati, depressione e schizofrenia

L'**acido folico** (o vitamina B9) è un micronutriente che non viene sintetizzato direttamente dall'organismo ma deve essere assunto con la dieta o essere prodotto dal microbiota intestinale:

- ✓ Il **13,3%** dei batteri possiede la capacità di sintesi *de novo* della vitamina B9
- ✓ Il **39%** è in grado di produrre la vitamina B9.

Rispetto alle interazioni con il microbiota intestinale, alcuni studi hanno evidenziato come la B9 potrebbe influenzare la quantità di acidi grassi a catena corta nel tratto gastrointestinale.

Recentemente è stato osservato il ruolo dell'acido folico in patologie psichiatriche come **depressione e schizofrenia**.

GABA ed eccitabilità neuronale

L'**acido γ -amminobutirrico** (GABA) prodotto da specifici batteri intestinali (psicobiotici, come lattobacilli e bifidobatteri) regola l'eccitabilità neuronale e, quindi, l'umore, generando una sensazione di calma e riducendo lo **stress e l'ansia**.

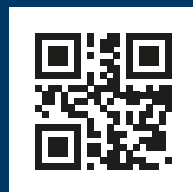
Terapie psichiatriche e modificazioni del microbioma intestinale

I farmaci antipsicotici inducono frequentemente effetti collaterali come obesità, dislipidemia e sintomi gastrointestinali.

A livello del microbioma intestinale, ciò si accompagna spesso a disbiosi per cui i pazienti che assumono tali farmaci mostrano alterazioni della composizione del microbioma, inclusa una ridotta diversità microbica. Tali alterazioni possono essere diagnosticate attraverso una precisa analisi del microbioma e corrette con terapie appropriate.

SYNLAB 

www.synlab.it



SYNLAB è il leader Europeo
nella fornitura di servizi
di diagnostica medica.
Inquadra il **QR CODE**
e scopri di più sui nostri servizi!

Direttore Medico: Prof. Maurizio Ferrari (CMO)