

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**  
**Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile**  
**Direttore Prof. Paolo Curatolo**



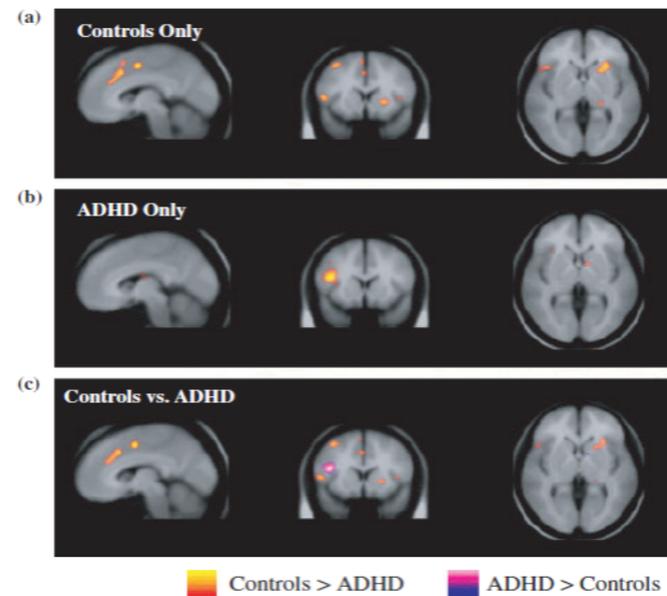
**"ADHD, DAT ed autoimmunità:  
un possibile marker diagnostico e un innovativo target per il trattamento"**

**Relatore**  
**Prof. Paolo Curatolo**

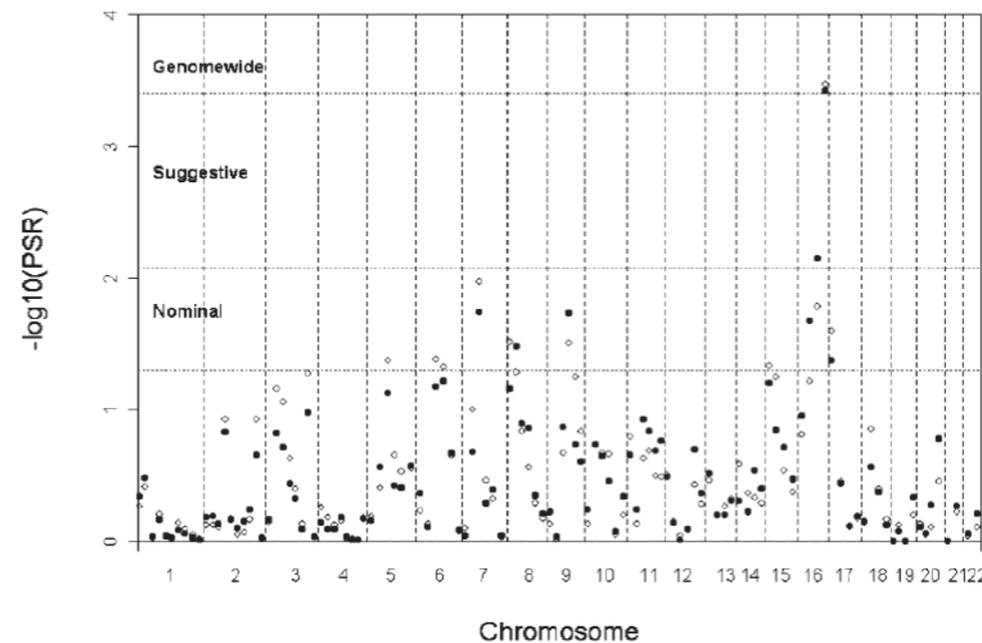
**Specializzanda**  
**Dott.ssa Grazia Giana**

# Stato dell'arte

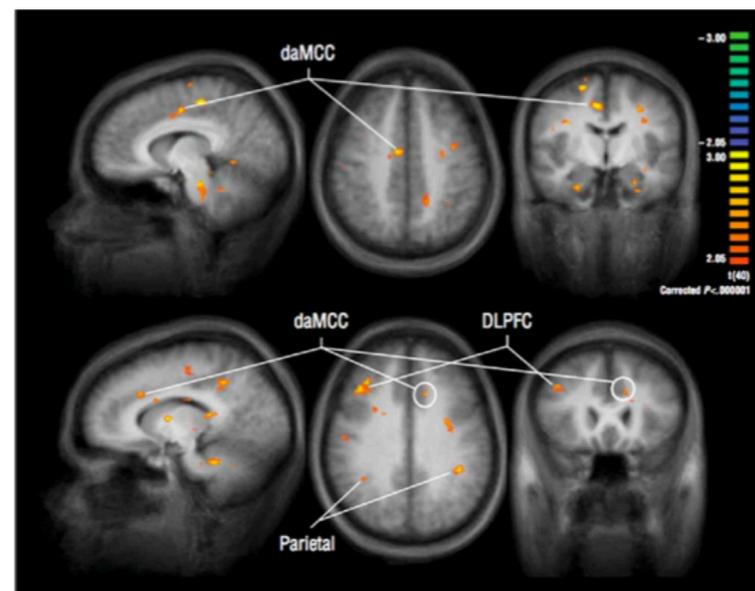
# DOPAMINA e ADHD



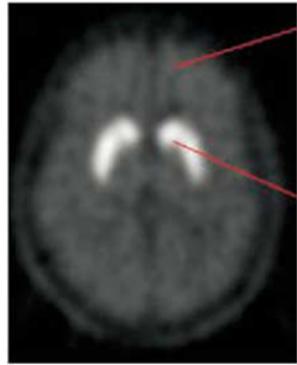
studi di  
imaging  
strutturali e  
funzionali



studi di  
genetica



studi di  
farmacologia



**Frontal cortex**

- ◆ DAT density low, NET density moderate
- ◆ DAT relatively ineffective as a dopamine or norepinephrine carrier
- ◆ NET effective as a norepinephrine or dopamine carrier; (high affinity for DA, NE)

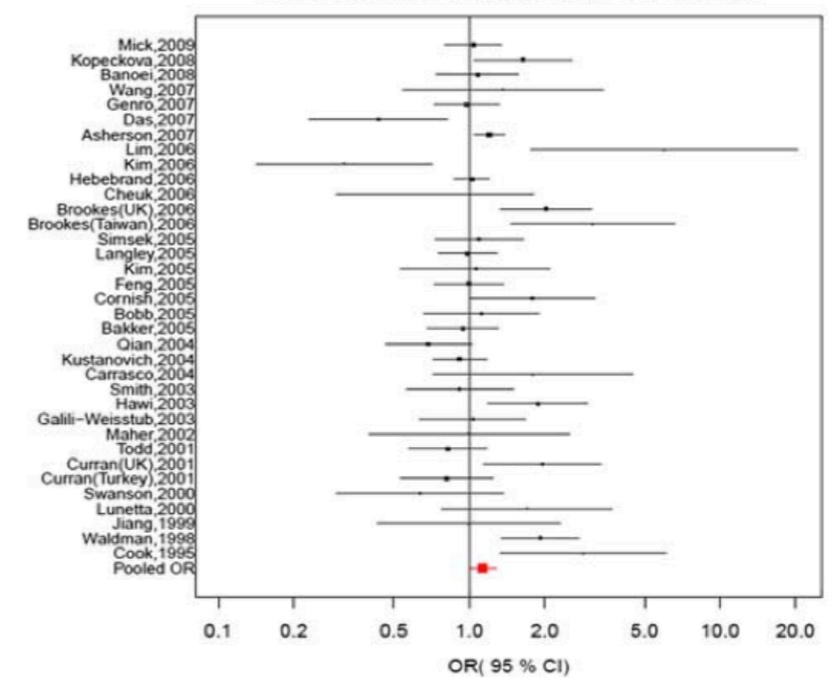
**Striatum (caudate-putamen)**

- ◆ DAT density high, NET density very low
- ◆ DAT effective as a dopamine carrier
- ◆ DAT ineffective as NE carrier: (low NE levels and low NE affinity (Table 1))

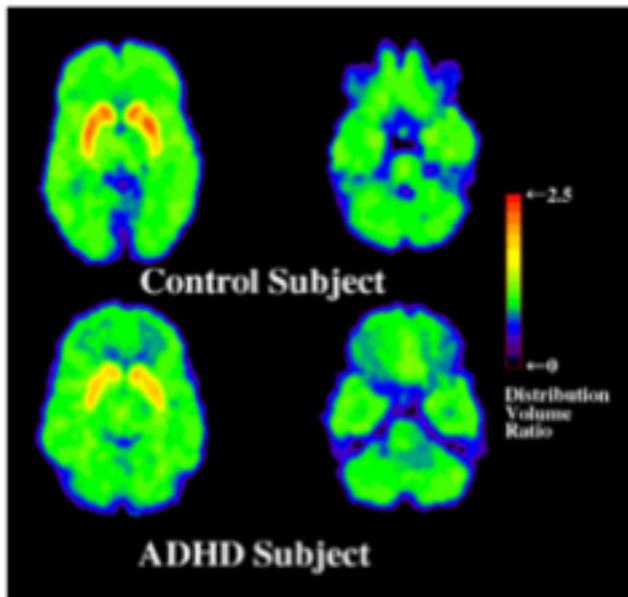
bersaglio selettivo del MPH

DAT

DerSimonian & Laird (Random-Effects) ORs

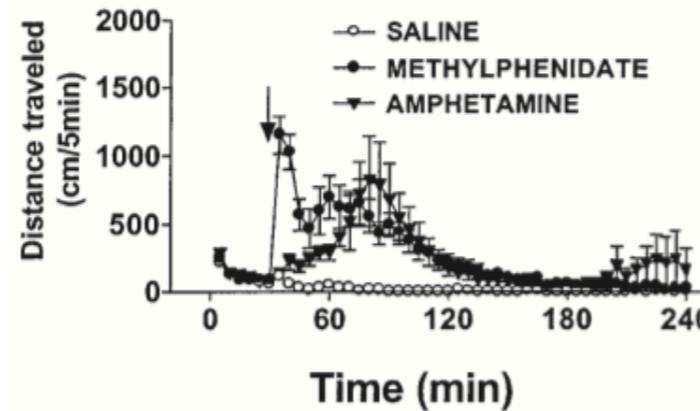


uno dei geni più studiati

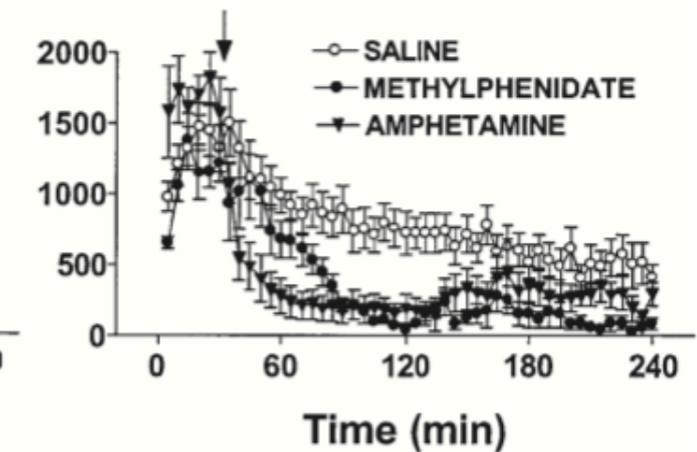


studi di imaging

WILD TYPE MICE



DAT-KO MICE



modelli animali

# ADHD e autoimmunità

- autoanticorpi diretti contro elementi cellulari (PANDAS)
- disfunzioni immunitarie materne
- alterazioni in fattori proteici con funzione di messaggero biologico nei processi immuni

# Studio Sperimentale

# ADHD: new models for symptoms, innovative diagnostic markers and novel targets for therapy

- Animal models' endpoints
- Therapeutic endpoints
- Diagnostic endpoints

UNITA' OPERATIVE COINVOLTE		
BCN-ISS	Dep. Cell Biology and Neuroscience	Istituto Superiore di Sanità
CPU-PTV	Child Psychiatry Unit	University of Roma Tor Vergata
IGB-CNR	Institute of Genetics and Biophysics	CNR, Napoli
NEM-SUN	Neuroscience Lab of Experimental Medicine	Second University of Naples
STELLAMARIS	MR Laboratory-Stella Maris Scientific Institute	Pisa
Uni-BA	Dip. Farmaco-Chimico	University of Bari

# Contributo della nostra UOCNPI:

- Misurare i livelli plasmatici di autoanticorpi (aAbs) contro epitopi del DAT in soggetti con dg di ADHD e monitorare le modificazioni della concentrazione aAbs nel tempo a seconda dell'intervento terapeutico in atto
- Genotipizzare il campione per i polimorfismi del DAT (10/10, 9/9, 9/10)
- Correlare i dati biologici con i dati clinici

# Materiali e metodi:

## ✓ *CAMPIONE:*

- 63 soggetti con diagnosi di ADHD



52 M

11 F

Età 6-14 aa

Età 6-12 aa

## ✓ *TRATTAMENTO:*

- 43 soggetti in terapia cognitiva-comportamentale (TNF)
- 20 soggetti in terapia farmacologica con MPH (TF)

✓ *CRITERI DI ESCULSIONE:* ritardo mentale, comorbilità con altri disturbi psichiatrici, condizioni mediche gravi

# Assessment:

## CLINICO:

- criteri diagnostici DSM-IV e ICD-10 per ADHD
- Scale sintomatologiche: Conners' parent and teacher
- Giudizio clinico: CGAS

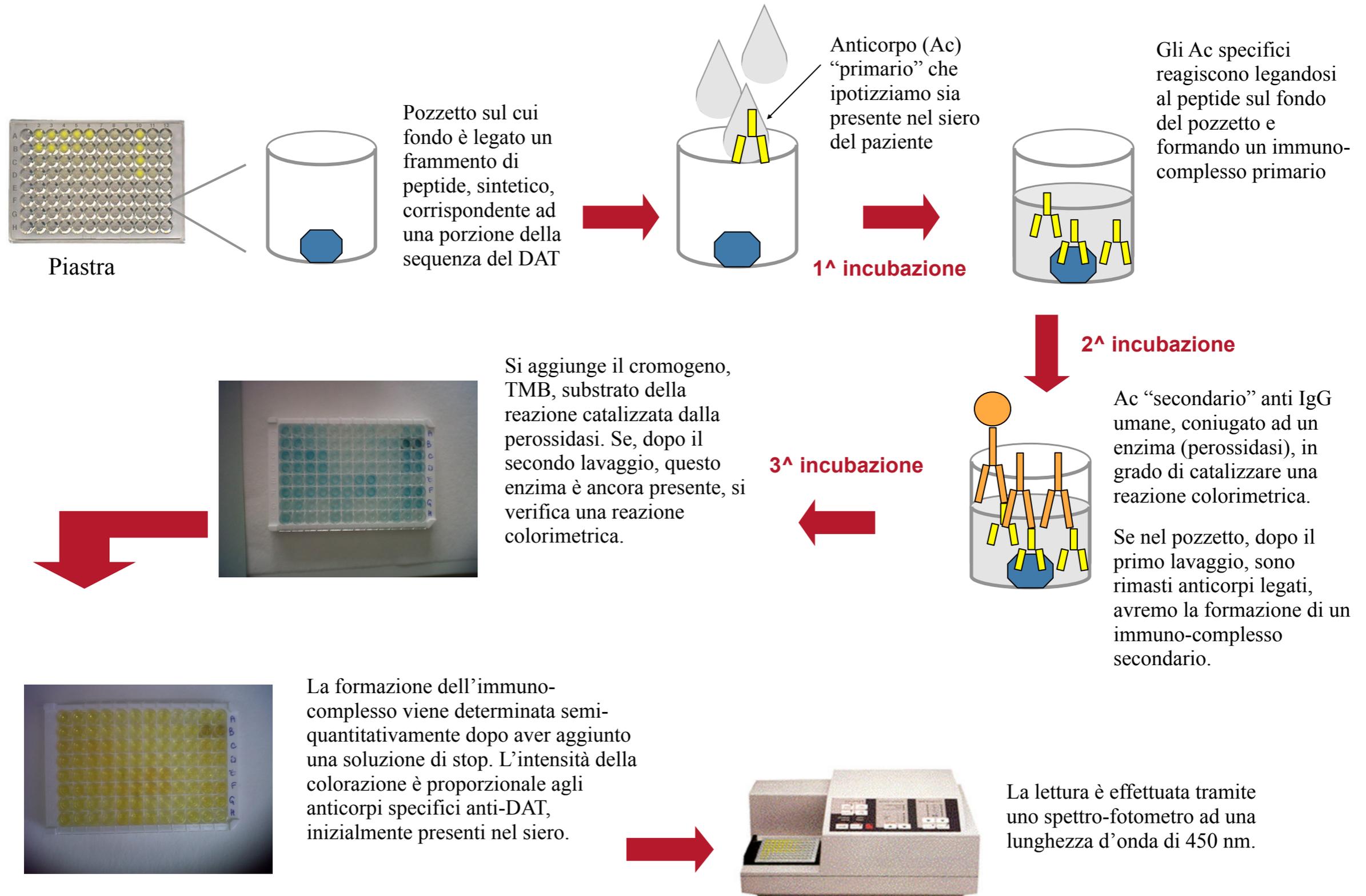
## BIOCHIMICO

- due prelievi ematici:
  - Tempo T0: basale
  - Tempo T1: 6 settimane

dal prelievo T0  
per i bn TNF

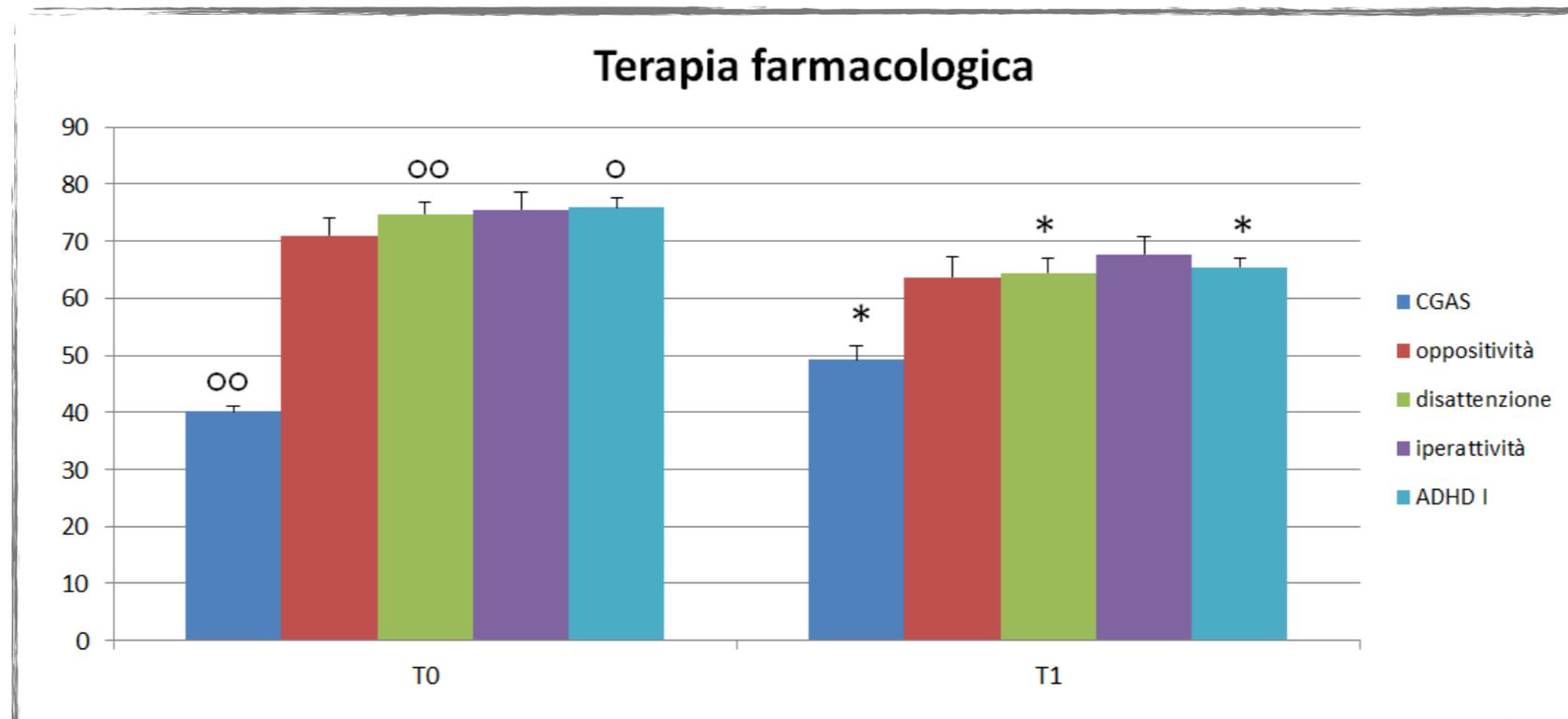
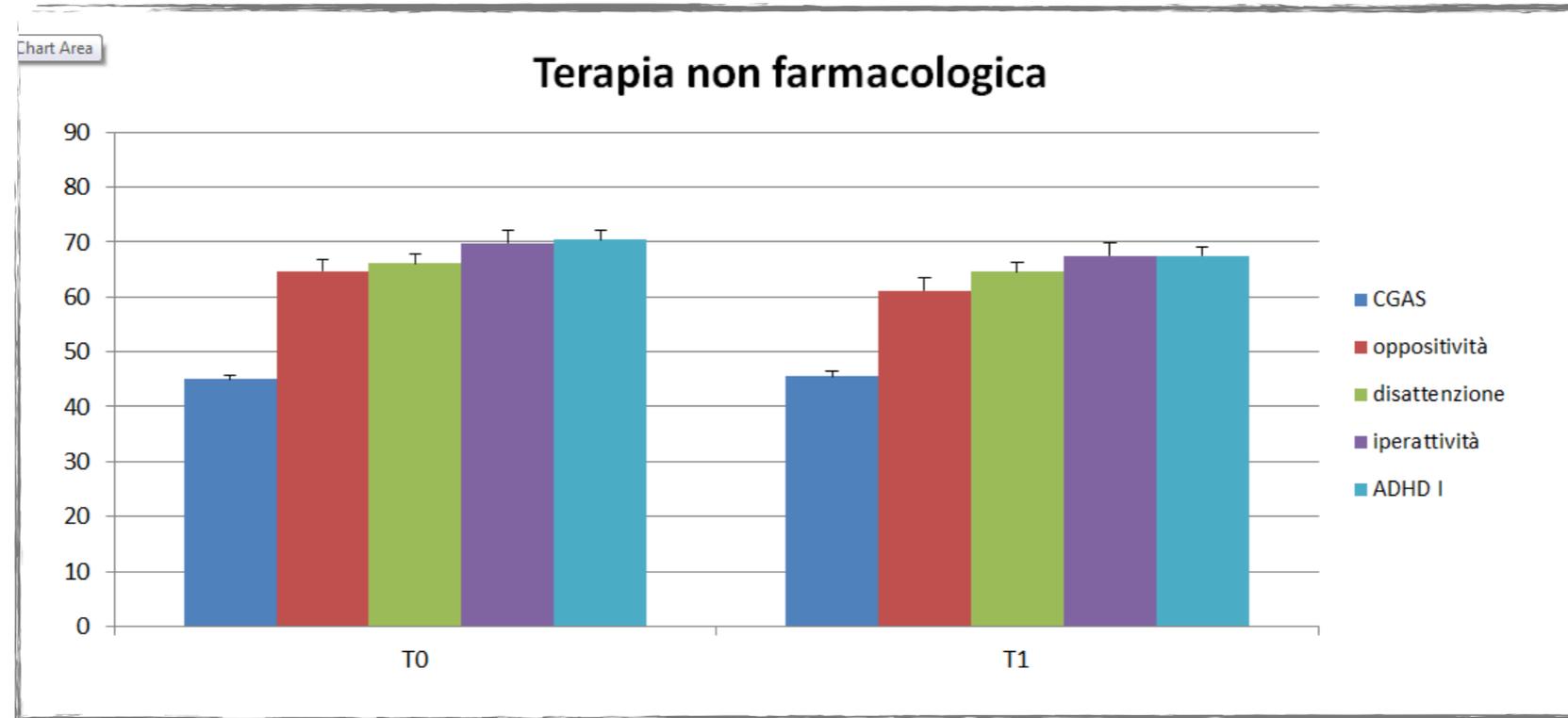
dalla dose terapeutica  
di MPH per i bn TF

# Procedura ELISA kit

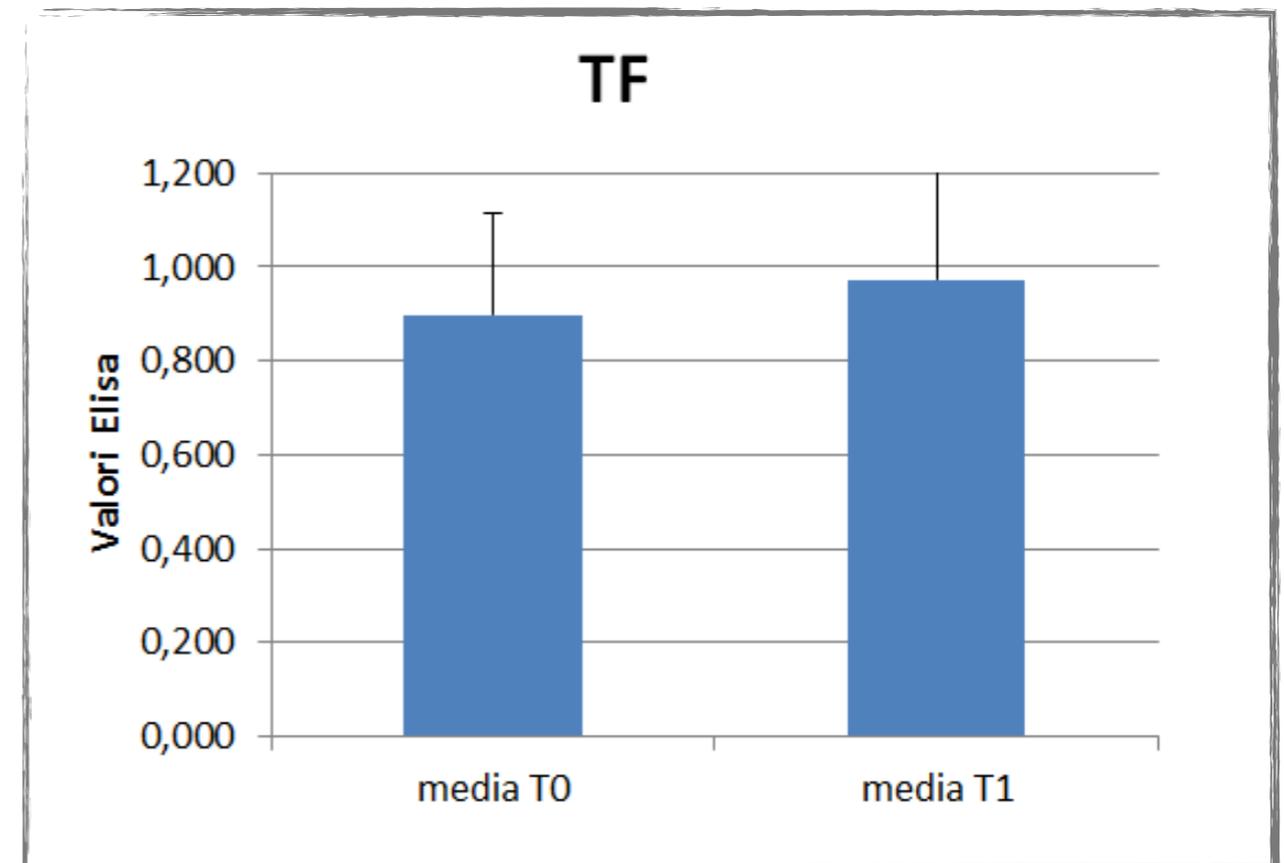
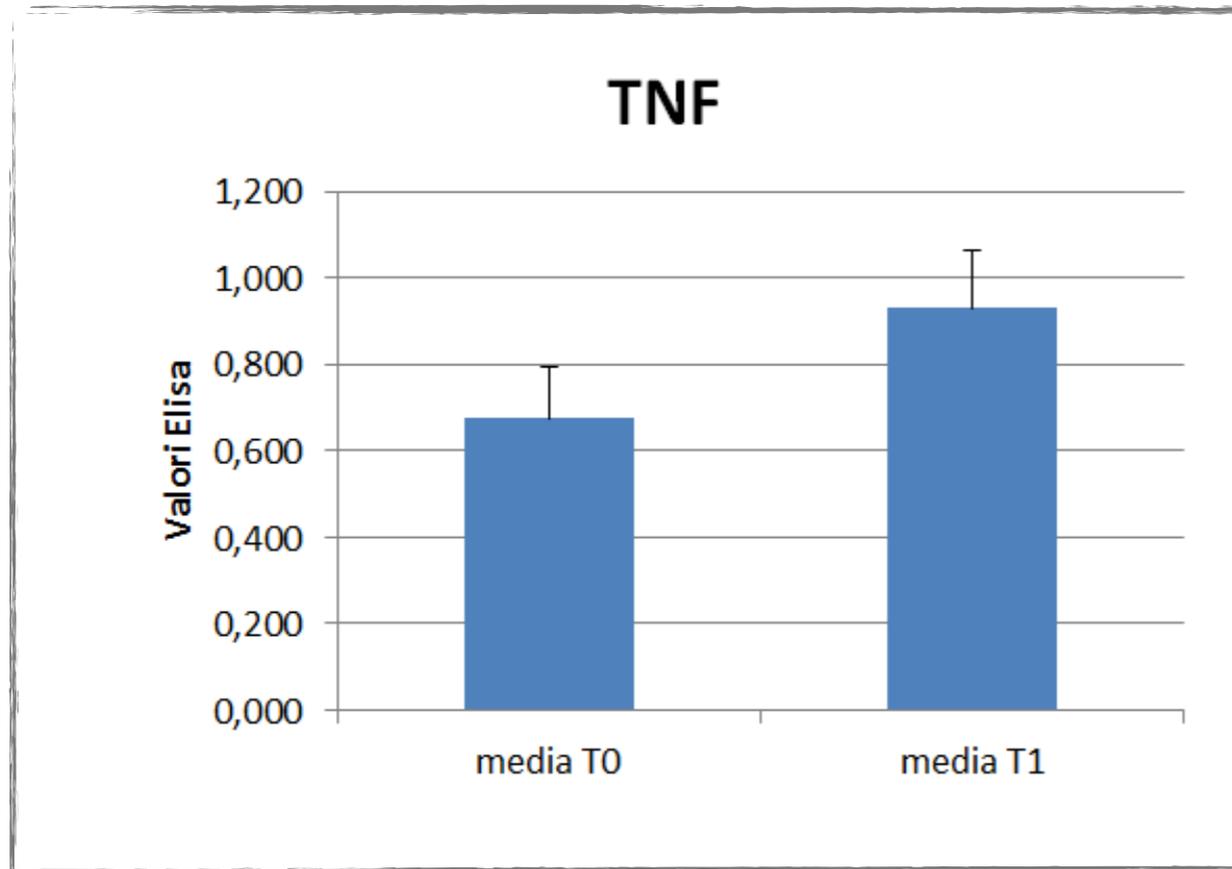


# Risultati

# Scale sintomatologiche:

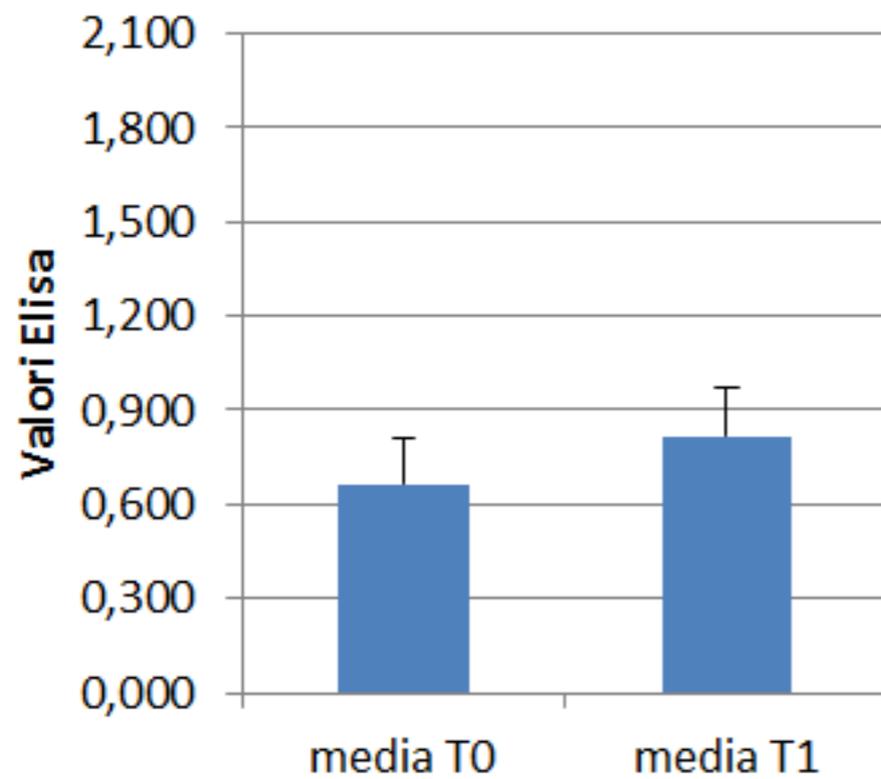


# Titoli autoanticorporeali

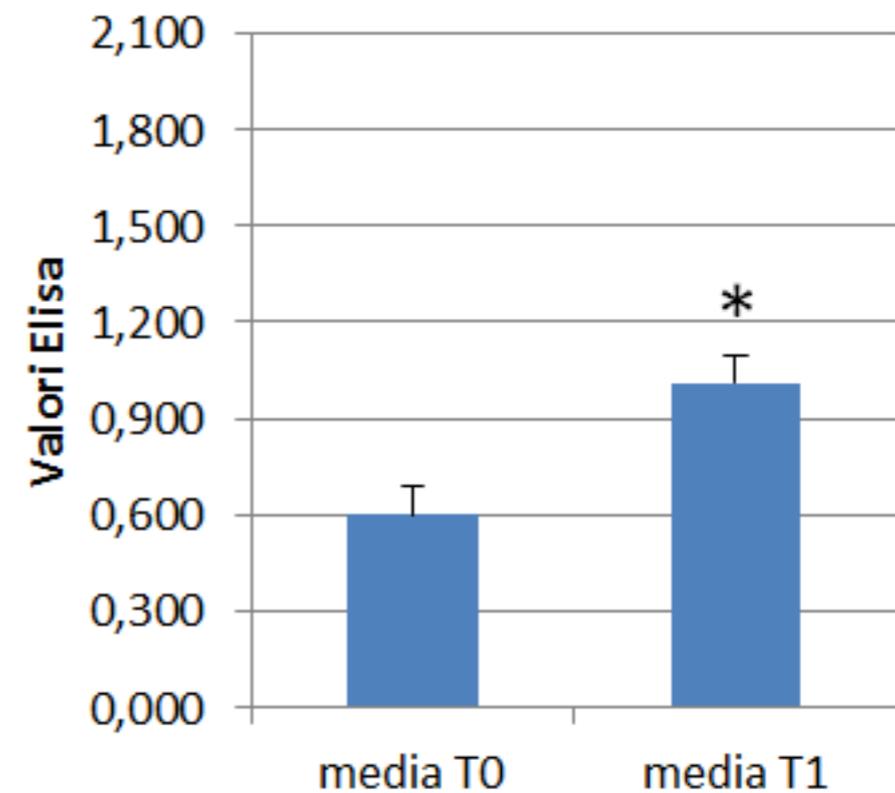


# TNF: DAT genotipo

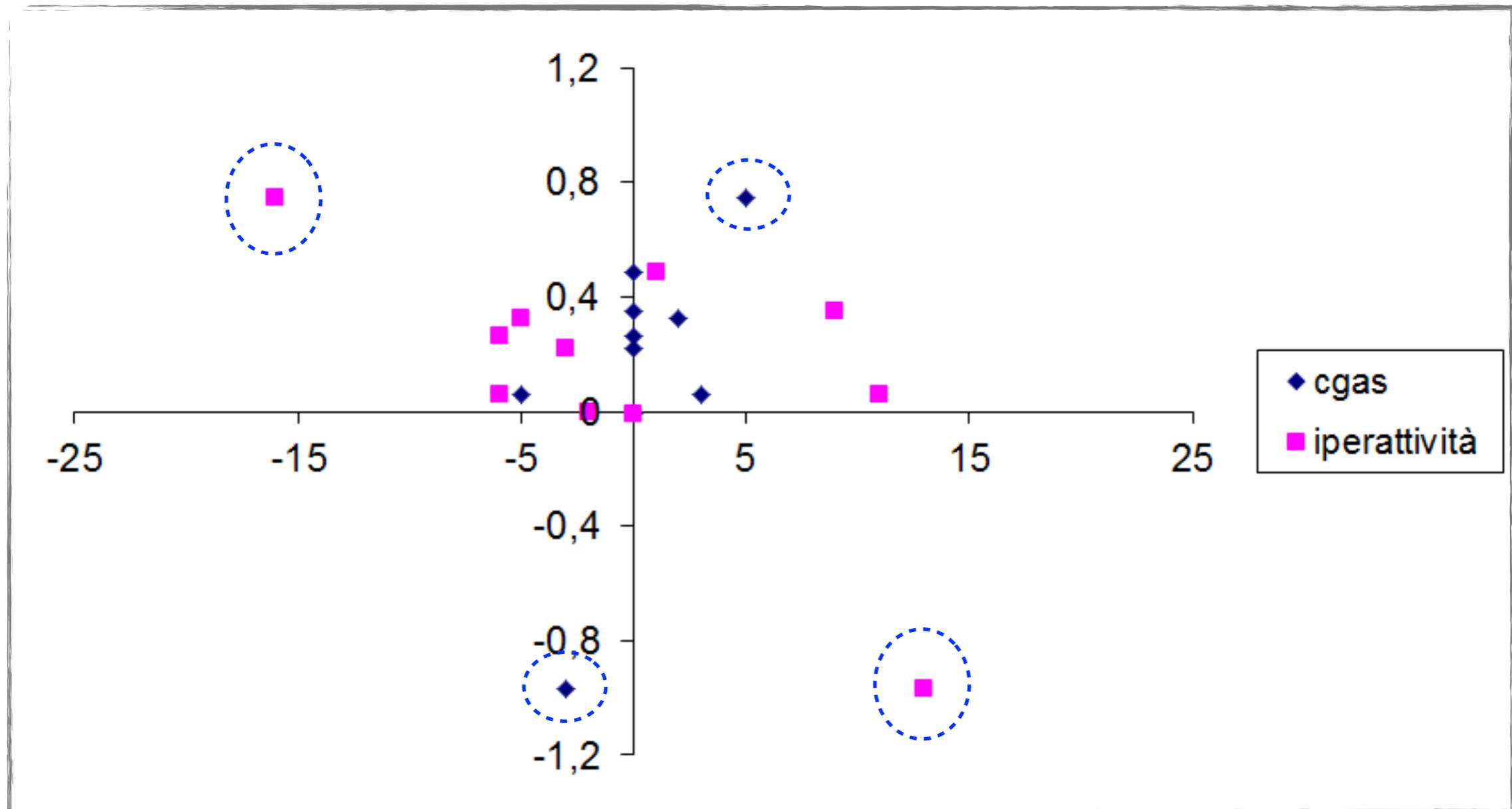
## TNF: genotipo 10/10



## TNF:genotipo 9/X

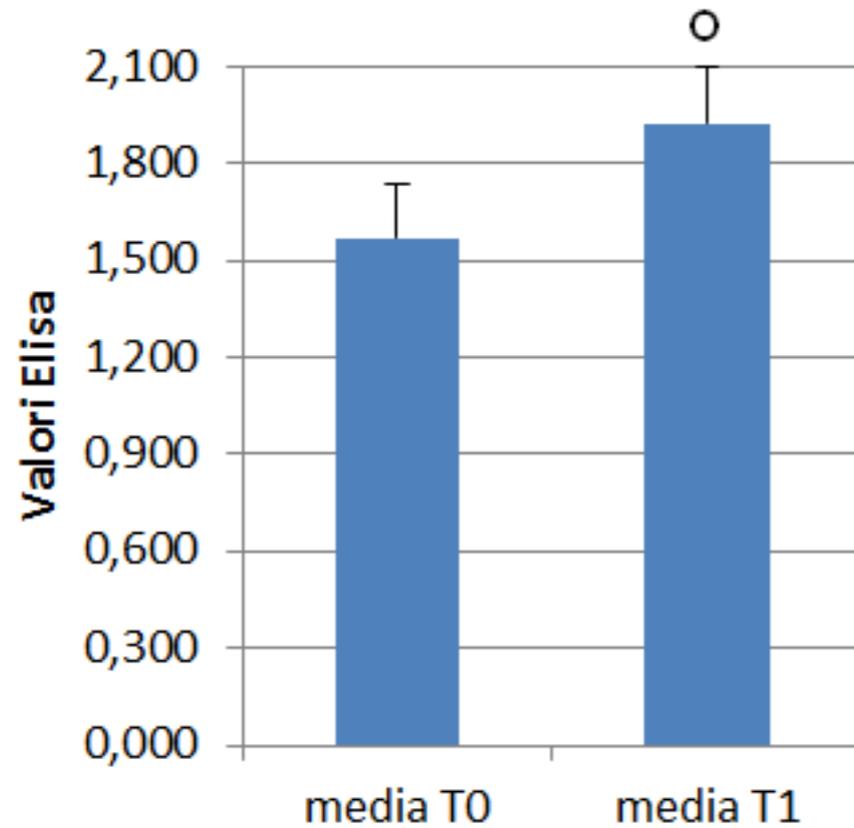


# TNF genotipo DAT 10/10: correlazioni

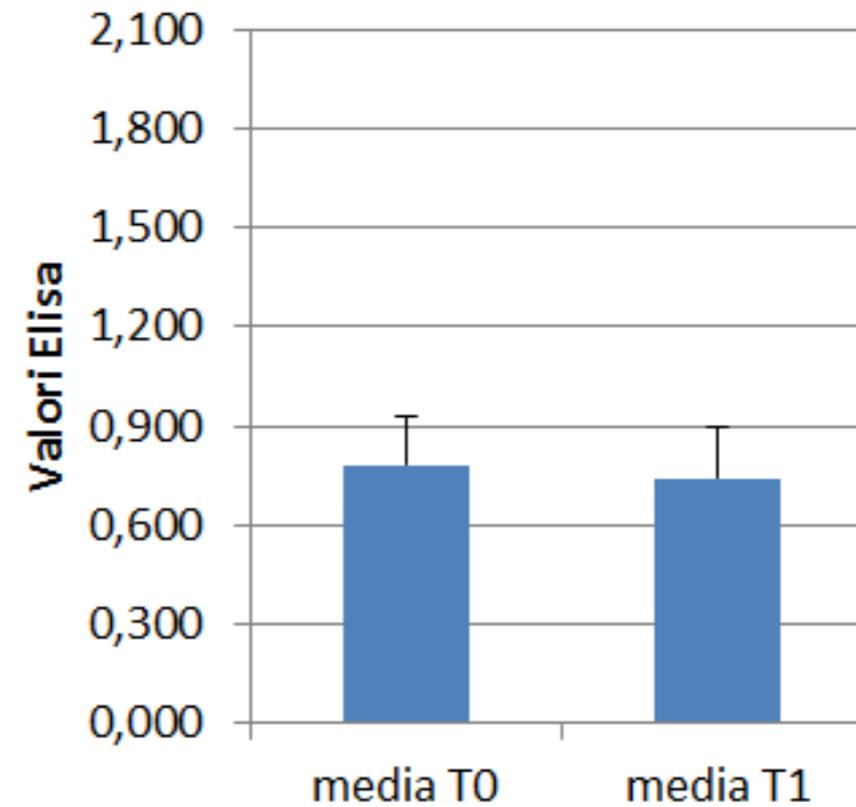


# TF: DAT genotipo

## TF: genotipo 10/10



## TF: genotipo 9/X

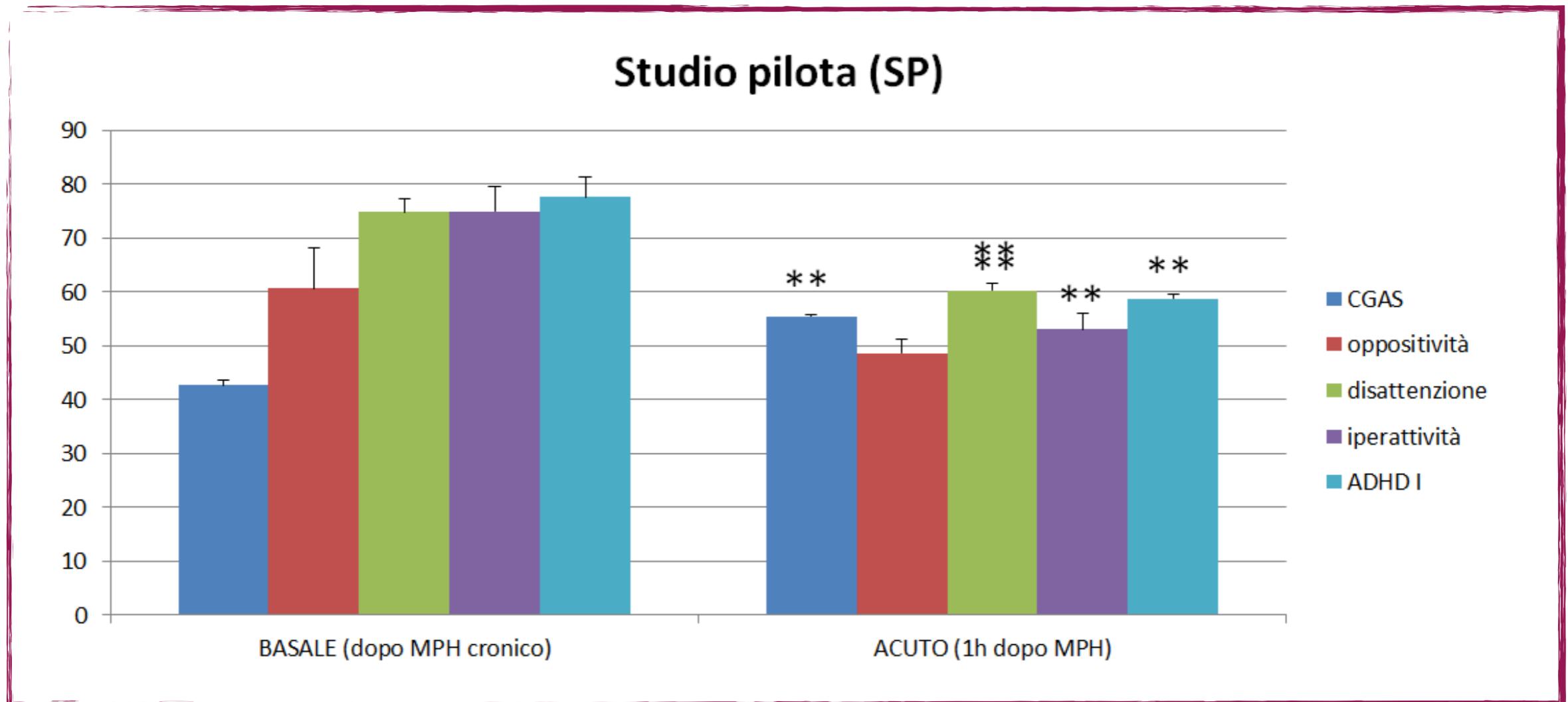


# Studio Pilota

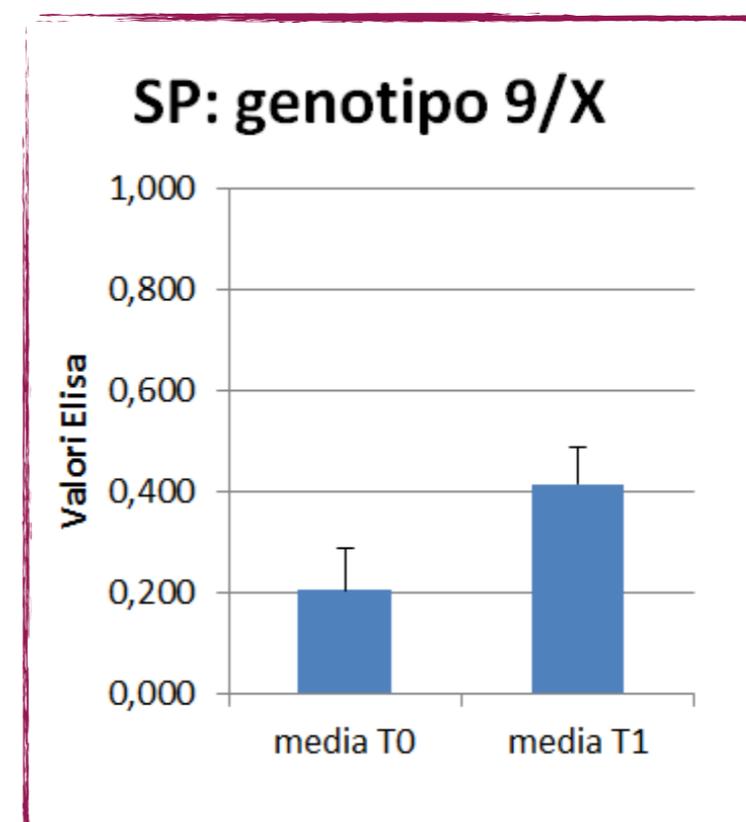
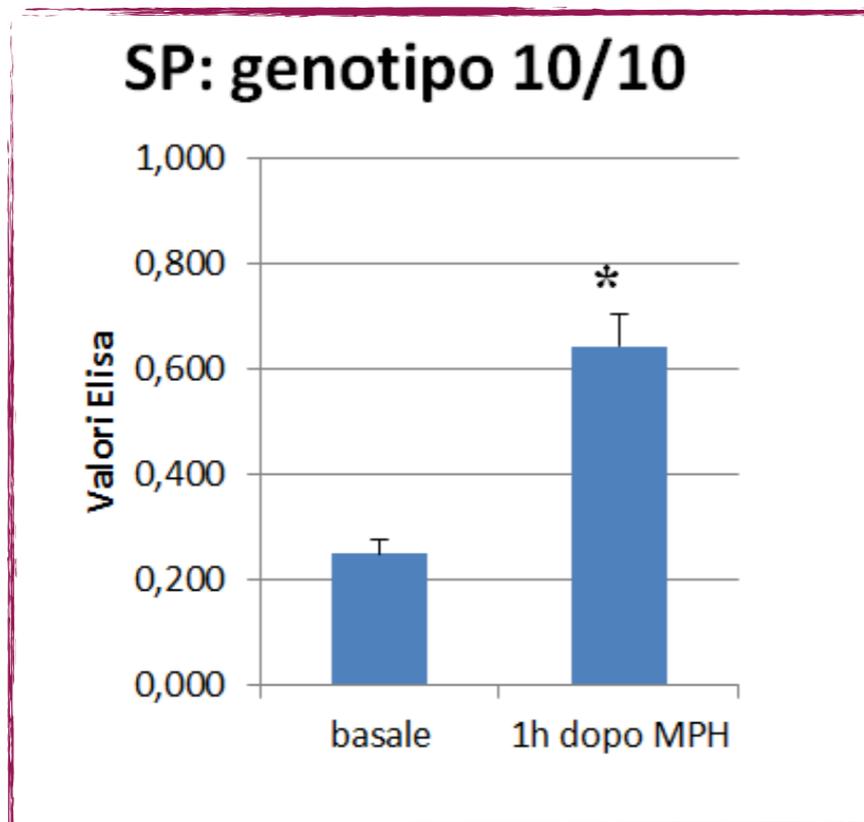
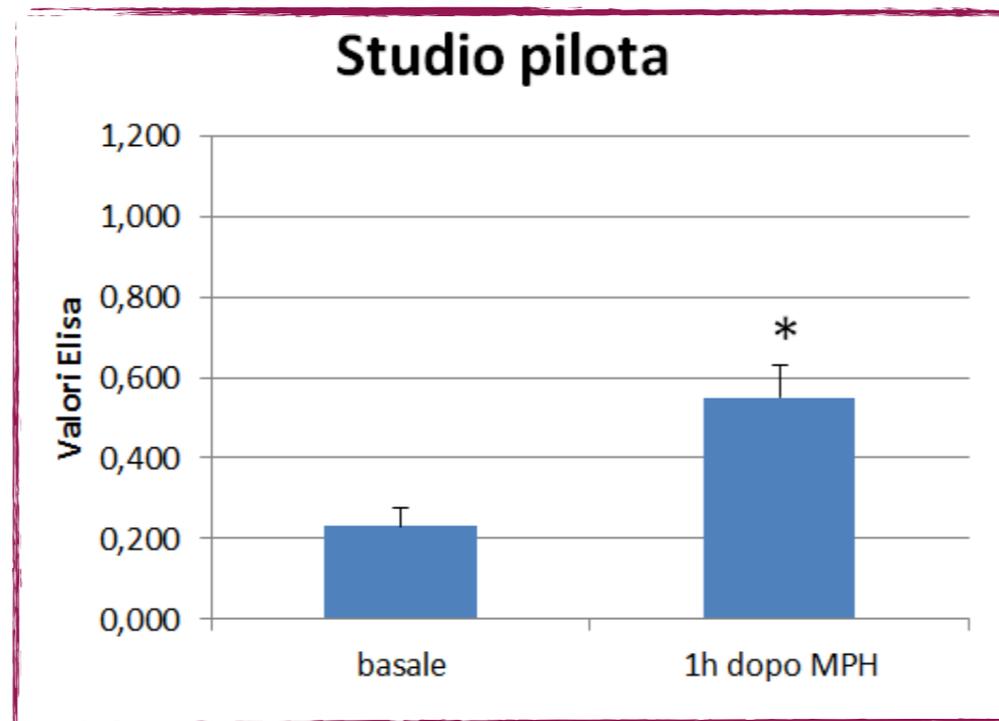
# Studio Pilota

- **OBIETTIVO:** valutare effetto cronico e acuto del MPH sul titolo aAbs contro il DAT
- **CAMPIONE:** 5 bn trattati per 1 aa con MPH
- **ASSESSMENT BIOCHIMICO:** 2 prelievi ematici
  - basale: simile a T0
  - acuto: dopo un'ora dall'assunzione mattutina di MPH

# Scale sintomatologiche



# Titoli autoanticorpali



# Conclusioni

# Conclusioni: 1/3

1. nei bn con dg di ADHD si ritrovano livelli misurabili di aAbs contro epitopi del DAT:
  - i titoli basali risultano più elevati nei soggetti destinati a trattamento farmacologico
  - titoli in assoluto più elevati si ritrovano in soggetti con genotipo DAT 10/10, considerato "a rischio" per lo sviluppo dell'ADHD

*aABS contro il DAT: possibile marker per indirizzare il paziente verso il trattamento con MPH*

# Conclusioni: 2/3

2. bn con genotipo DAT 10/10 non trattati farmacologicamente:

- le variazioni nell'andamento dei sintomi si comportano come le variazioni del titolo autoanticorpale nel tempo;
- se i sintomi ADHD migliorano, il titolo autoanticorpale aumenta e viceversa.

*aABS contro il DAT: possibile marker per monitorare l'andamento dei sintomi ADHD*

# Conclusioni: 3/3

3. Possibile circadianità fisiologica degli aAbs contro il DAT:

- influenza del MPH
  - esposizione SUBCRONICA: il MPH sembra agire impedendo il fisiologico aumento del titolo aAbs
  - esposizione ACUTA: il MPH sembra agire amplificando il fisiologico aumento del titolo aAbs, soprattutto nei soggetti con genotipo DAT 10/10, che rispondono meno al farmaco

***aABS contro il DAT: possibile marker di efficacia del MPH***