



Genetica comparata e vulnerabilità alle dipendenze: dal nuovo sequenziamento genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Prof. Mario Ventura



MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Il sequenziamento del genoma e la rivoluzione della biologia



Grazie all'avanzamento delle tecnologie e delle capacità di calcolo e la creazione di un team con specifiche expertise nello studio dell'organizzazione del genoma umano è ora totalmente sequenziato con le sue 3 000 000 000 basi azotate

SPECIAL SECTION

COMPLETING THE HUMAN GENOME

RESEARCH ARTICLE

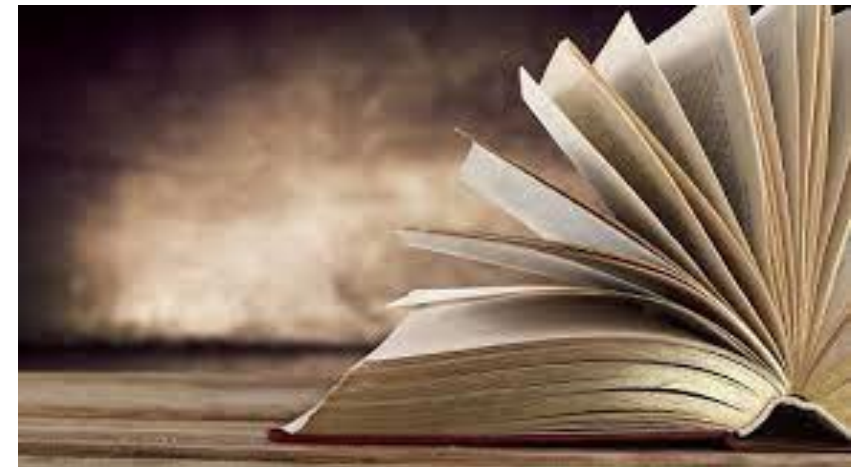
HUMAN GENOMICS

Segmental duplications and their variation in a complete human genome

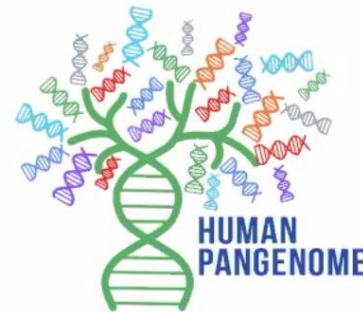
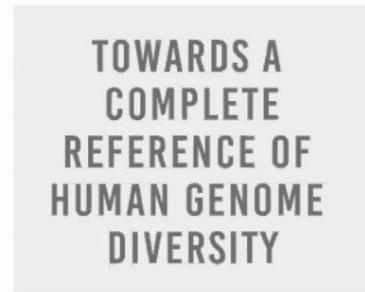
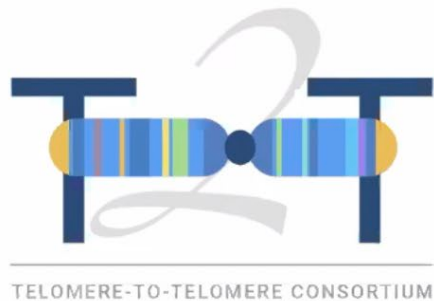
Mitchell R. Vollger¹, Xavi Guitart¹, Philip C. Dishuck¹, Ludovica Mercuri², William T. Harvey¹, Ariel Gershman³, Mark Diekhans⁴, Arvis Sulovari¹, Katherine M. Munson¹, Alexandra P. Lewis¹, Kendra Hoekzema¹, David Porubsky¹, Ruiyang Li¹, Sergey Nurk⁵, Sergey Koren⁵, Karen H. Miga⁴, Adam M. Phillippy⁵, Winston Timp³, Mario Ventura², Evan E. Eichler^{1,6*}

Vollger *et al.*, *Science* **376**, eabj6965 (2022) 1 April 2022

Science 1 Aprile 2022



Human pangenome project



Nature 11 maggio 2023

Article

A draft human pangenome reference

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05896-x>

Received: 9 July 2022

Accepted: 28 February 2023

Published online: 10 May 2023

Open access

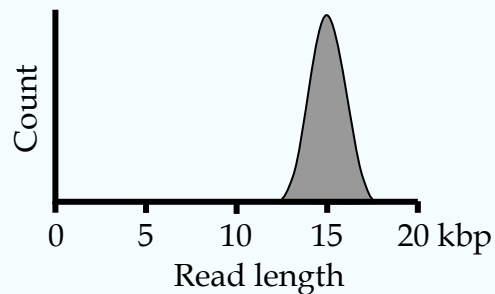
 Check for updates

Wen-Wei Liao^{1,3,6,80}, Mobin Asri^{1,6,80}, Jana Eble^{1,6,80}, Daniel Doer^{1,6}, Marina Haukness¹, Glenn Hickey¹, Shuangliu Lu^{1,3}, Julian K. Lucas¹, Jean Monlong¹, Haley J. Abel¹, Silvia Buonaluto¹, Xian H. Chang¹, Haoyu Cheng^{1,10}, Justin Chu¹, Vincenza Colonna^{1,11}, Jordan M. Elzenga¹, Xiaowen Feng^{1,10}, Christian Fischer¹, Robert S. Fulton^{1,12}, Shilpa Garg¹, Cristian Groza¹, Andrea Guarracino^{1,13}, William T. Harvey¹, Simon Heumos^{1,10}, Kerstin Howe^{1,10}, Miten Jain^{1,10}, Tsung-Yu Lu^{1,2}, Charles Markello¹, Fergal J. Martin^{1,13}, Matthew W. Mitchell^{1,14}, Katherine M. Munson¹, Moses Njagi Mwaniki¹, Adam M. Novak¹, Hugh E. Olsen¹, Trevor Pesout¹, David Porubsky¹, Piotr Prins¹, Jonas A. Sibbesen¹, Jouni Sirén¹, Chad Tomlinson¹, Flavia Villani¹, Mitchell R. Vollger^{1,15}, Lucinda L. Antonacci-Fulton¹, Gunjan Bald¹, Carl A. Baker¹, Anastasiya Belyaeva¹, Konstantinos Billis¹, Andrew Carroll¹, Pi-Chuan Chang¹, Sarah Cody¹, Daniel E. Cook¹, Robert M. Cook-Deegan¹, Omar E. Cornejo¹, Mark Diekhans¹, Peter Ebert^{1,16}, Susan Fairley¹, Olivier Fedrigo¹, Adam L. Felsenfeld¹, Giulio Formenti¹, Adam Frankish¹, Yan Gao¹, Nanibaa' A. Garrison^{1,17,18}, Carlos Garcia Giron¹, Richard E. Green^{1,19,20}, Leanne Haggerty¹, Kendra Hoekzema¹, Thibaut Hourlier¹, Hanlee P. Ji^{1,20}, Eimear E. Kenny¹, Barbara A. Koenig¹, Alexey Kolesnikov¹, Jan O. Korbel^{1,21,22}, Jennifer Kordosky¹, Sergey Koren¹, HoJoon Lee¹, Alexandra P. Lewis¹, Hugo Magalhães¹, Santiago Marco-Sola^{1,23,24}, Pierre Marjion^{1,25}, Ann McCartney¹, Jennifer McDaniel¹, Jacquelyn Mountcastle¹, Maria Nattestad¹, Sergey Nurk¹, Nathan D. Olson¹, Alice B. Popejoy¹, Daniela Puiu¹, Mikko Rautiainen¹, Allison A. Regier¹, Arang Rhie¹, Samuel Sacco¹, Ashley D. Sanders¹, Valerie A. Schneider¹, Baergen I. Schultz¹, Kishwar Shafin¹, Michael W. Smith¹, Heidi J. Sofia¹, Ahmad N. Abou Tayoun^{1,26,27}, Françoise Thibaud-Nissen¹, Francesca Floriana Tricomi¹, Justin Wagner¹, Brian Walenz¹, Jonathan M. D. Wood¹, Aleksey V. Zimin^{1,28,29}, Guillaume Bourque^{1,30,31}, Mark J. P. Chaisson¹, Paul Flicek¹, Adam M. Phillippy¹, Justin M. Zook¹, Evan E. Eichler^{1,32}, David Haussler^{1,33}, Ting Wang^{1,34}, Erich D. Jarvis^{1,35,36}, Karen H. Miga¹, Erik Garrison^{1,37}, Tobias Marschall^{1,38}, Ira M. Hall^{1,39}, Heng Li^{1,40,41} & Benedict Paten^{1,42}

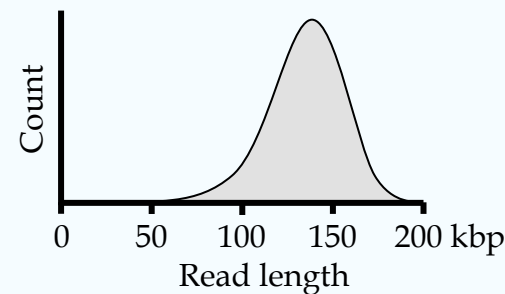


Assemblaggio con PacBio HiFi e ONT

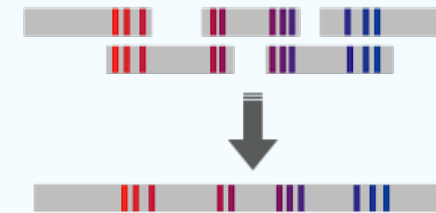
1. Generate
PacBio HiFi reads



2. Generate ultra-long ONT
reads



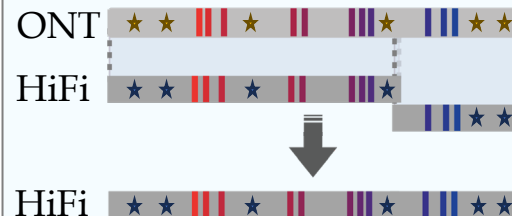
4. Assemble barcoded
ONT reads into a scaffold



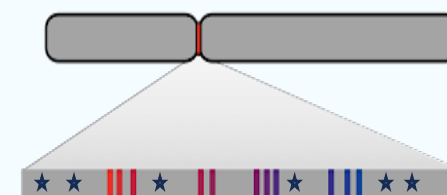
**95-98% accurate
>100 kbp in length**

4. Replace ONT scaffold
with PacBio HiFi contigs

**99.9% accurate
18-23 kbp reads**

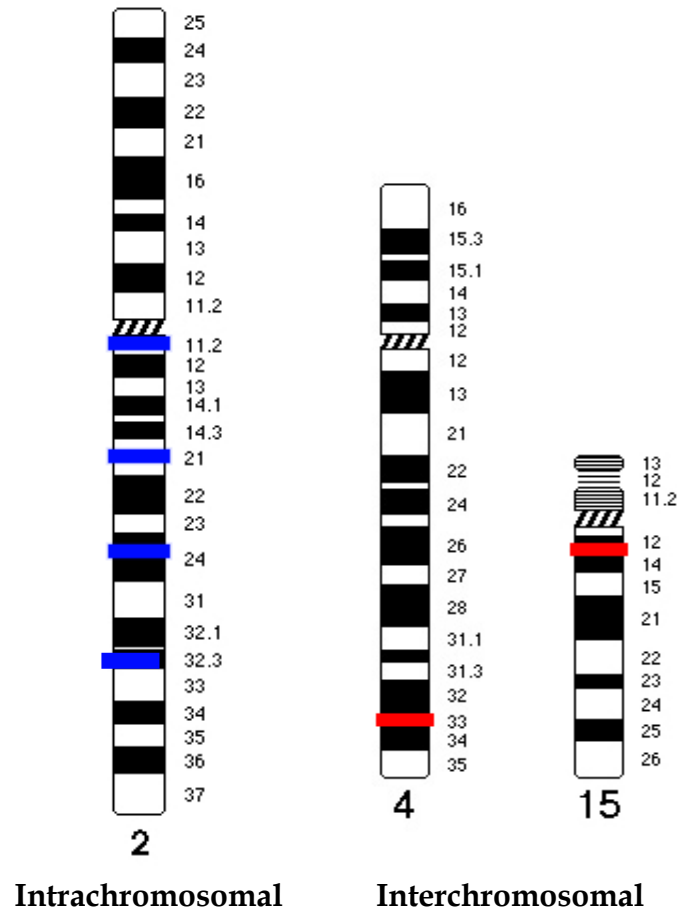


5. Integrate and validate



>99.9% accurate!

Le duplicazioni segmentali rappresentano una “nuova” classe di elementi ripetitivi genomici e sono definite come porzioni di DNA genomico altamente identiche (>90%) che si mappano in due o più regioni del genoma di dimensioni superiori a 200 Kbp. Le SD sono localizzate preferenzialmente in regioni pericentromeriche e subtelomeriche.



Disordini Genomici mediati da SDs

Genomic disorder	Chromosomal rearrangement	Chromosomal location	Rearrangement size (Mb)
Charcot–Marie–Tooth disease type 1A (CMT1A)	Interstitial duplication	17p12	1.5
Hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP)	Deletion	17p12	1.5
Smith–Magenis syndrome (SMS)	Deletion	17p11.2	5
Duplication 17p11.2	Interstitial duplication	17p11.2	5
Neurofibromatosis type1 (NF1)	Deletion	17q11.2	1.5
Prader–Willi syndrome (PWS)	Deletion	15q11–15q13	4
Angelman syndrome (AS)	Deletion	15q11–15q13	4
Inverted duplication 15 (inv dup (15))	Supernumerary marker chromosome	15q11–15q14	4
Williams–Beuren syndrome (WBS)	Deletion	7q11.23	1.6
DiGeorge and velocardiofacial syndromes (DGS/VCFS)	Deletion	22q11.2	3
Cat eye syndrome (CES)	Supernumerary marker chromosome	22q11.2	3
X-linked ichthyosis	Deletion	Xp22	1.9
Haemophilia A	Inversion	Xq28	0.5

MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

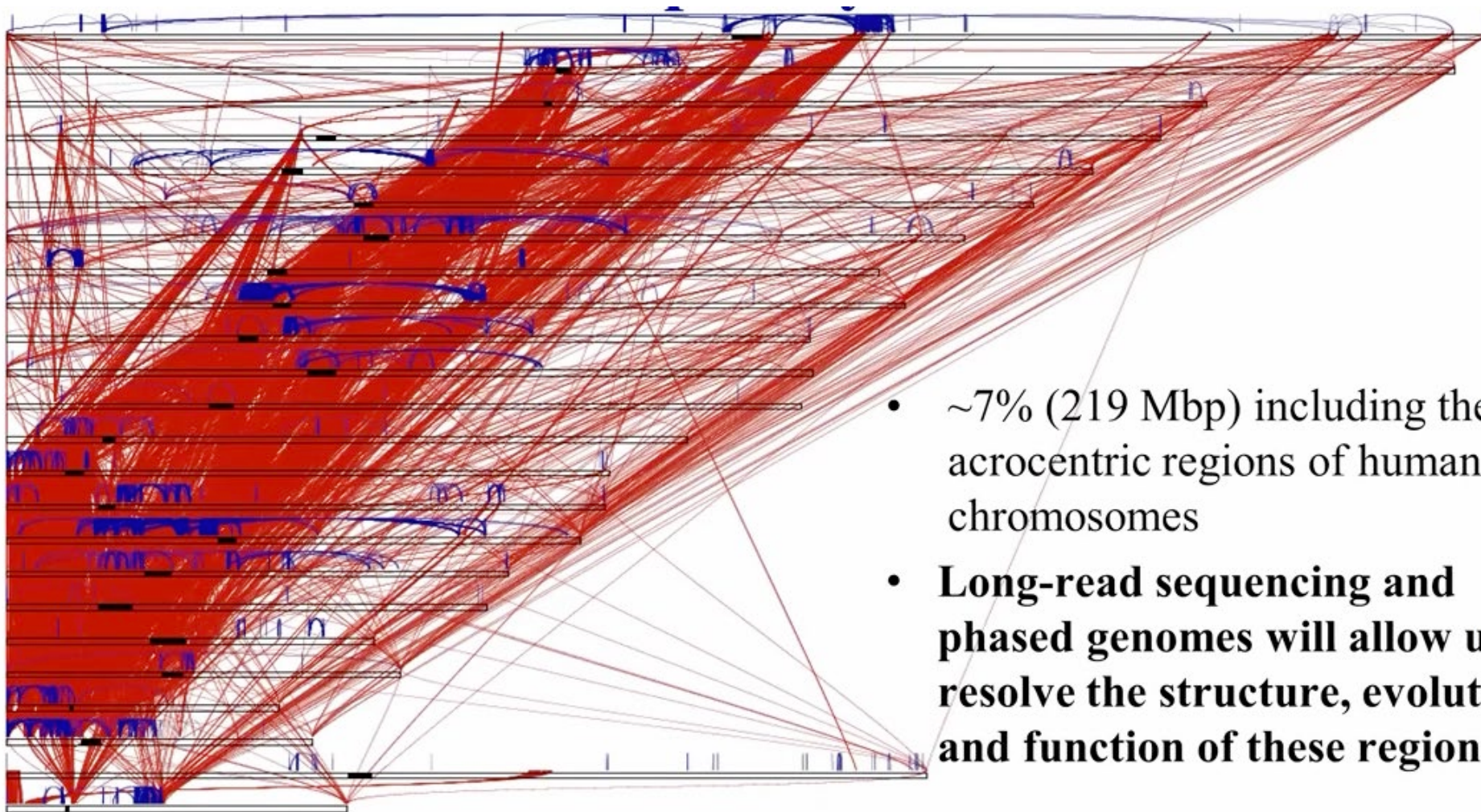
FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Le duplicazioni segmentali (SDs)

chr1
chr2
chr3
chr4
chr5
chr6
chr7
chr8
chr9
chr10
chr11
chr12
chr13
chr14
chr15
chr16
chr17
chr18
chr19
chr20
chr21
chr22
chrX
chrY



- ~7% (219 Mbp) including the acrocentric regions of human chromosomes
- **Long-read sequencing and phased genomes will allow us to resolve the structure, evolution and function of these regions**



MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

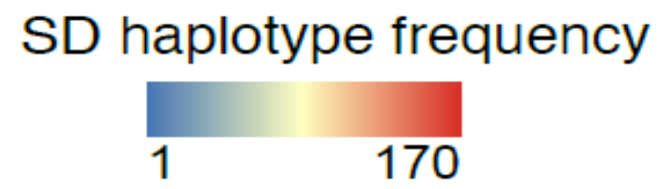
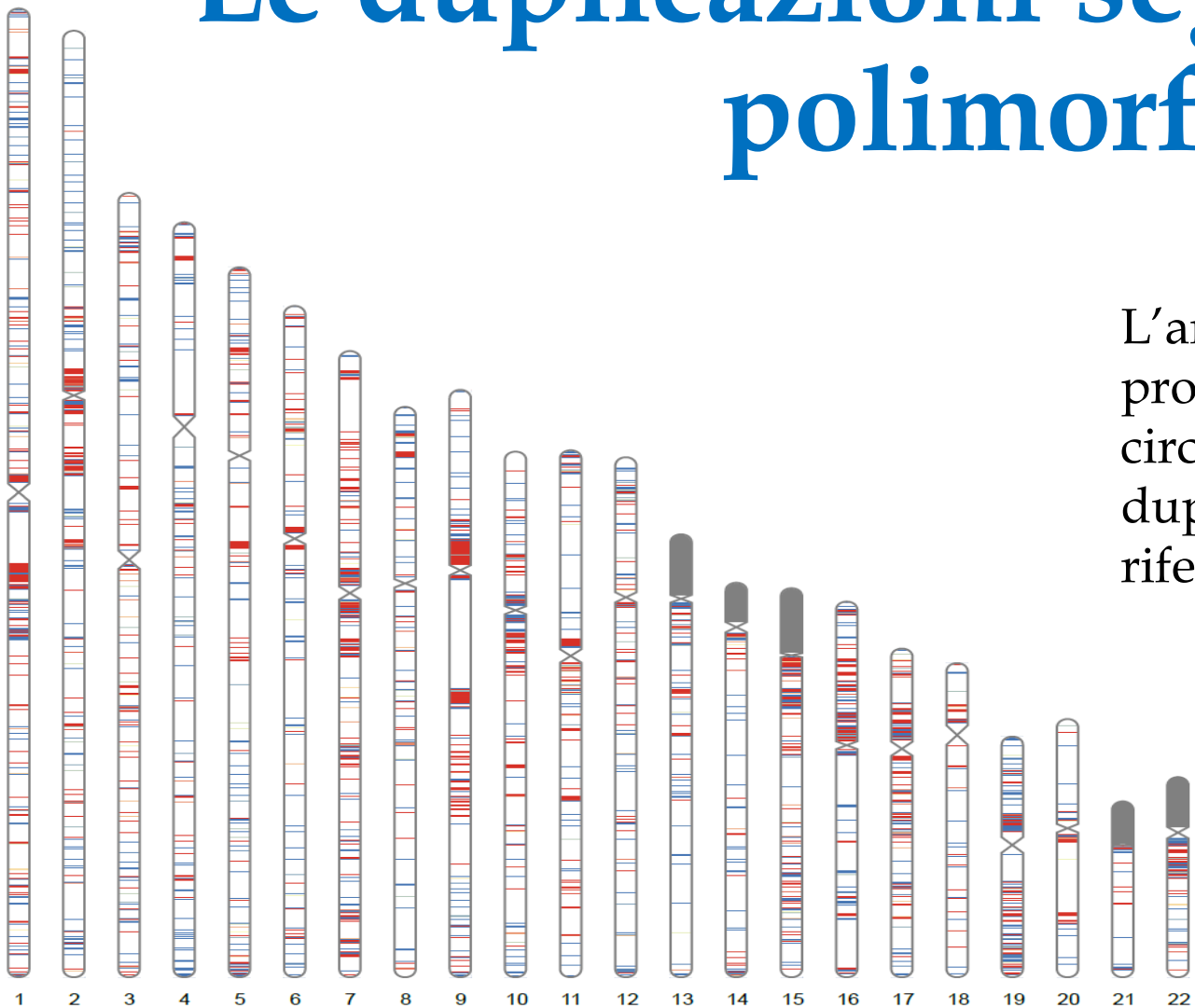


Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Le duplicazioni segmentali sono polimorfiche

L'analisi di 85 genomi umani (170 aplogruppi
provenienti da HGSVC e HPRC) ha identificato
circa 40 milioni di paia di basi (Mbp) di
duplicazioni segmentali non presenti nel
riferimento T2T-CHM13.



Geni codificanti per proteine specifiche delle scimmie antropomorfe

Species	Human transcripts mapped	Orthologous loci	Novel Loci with Iseq support	Novel loci overlapping SDs	Novel isoforms Outside of novel loci
Bonobo (PPA)	99.82%	93.52%	1482 (6.48%)	1004	1708 (2.1%)
Chimp (PTR)	99.77%	94.82%	1167 (5.16%)	904	2560 (2.9%)
Gorilla (GGO)	99.80%	94.98%	1153 (5.12%)	812	2105 (2.6%)
S. Orang (PAB)	99.44%	94.01%	1328 (5.99%)	909	2363 (2.9%)
B. Orang (PPY)	99.40%	93.95%	1336 (6.05%)	906	2239 (2.8%)
Siamang (SSY)	99.27%	96.51%	770 (3.49%)	471	3638 (5.1%)

Yoo et al, bioRxiv, 2024, Nature, 2025

5-6% nuovi geni multiesonici e codificanti per proteine

70-80% generate dalla presenza di SDs primate specifiche



MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Le prime comparazioni tra i geni umani e quelli dello scimpanzé, tuttavia, mostrarono pochissime differenze (oltre il 99% di identità).

Studi più recenti hanno rivelato l'esistenza di "hotspot" di cambiamento evolutivo rapido e profondo: le duplicazioni segmentali. All'interno di queste regioni si trovano centinaia di nuovi geni duplicati, alcuni dei quali hanno un ruolo importante in adattamenti neuroanatomici tipici della specie umana, come l'espansione del neocortex e l'aumento della connettività sinaptica.

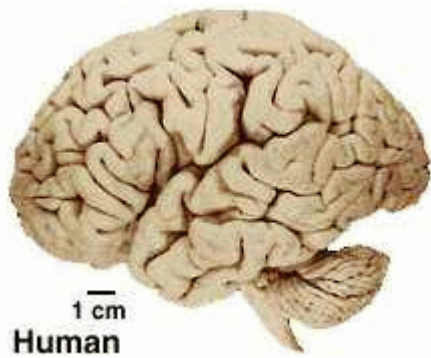
Paradossalmente, questa maggiore complessità genetica ha determinato anche un'elevata frequenza di mutazioni, responsabili di malattie dell'infanzia (ad esempio autismo, disabilità intellettiva ed epilessia), suggerendo che i geni specificamente umani e la maggiore vulnerabilità alle malattie siano strettamente collegati.

Ma cosa ci rende umani?



Duplicazioni umane ed innovazione nel cervello

Gene	Cronologia	Descrizione della Funzione
SRGAP2C	(2-3 milioni di anni fa)	Una proteina troncata che forma eterodimeri con la proteina parentale e altera la morfologia dendritica, la densità delle sinapsi e la connettività a lungo raggio.
NOTCH2NL	(<3 milioni di anni fa)	Una duplicazione tronca espressa nelle cellule gliali radiali , dove interagisce con i recettori NOTCH2 e ritarda la differenziazione dei progenitori neuronali.
ARHGAP11B	(4 milioni di anni fa)	Un duplicato tronco con una neofunzione : aumenta le cellule gliali radiali basali e il numero di neuroni , espandendo la zona sottoventricolare.
TBC1D3	(<3 milioni di anni fa)	Una duplicazione tronca che promuove la proliferazione dei progenitori neurali basali e la piegatura corticale (o <i>gyrification</i>).



La maggior parte di questi nuovi geni codificanti per proteine specifici dell’uomo si localizza nelle duplicazioni segmentali.

MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

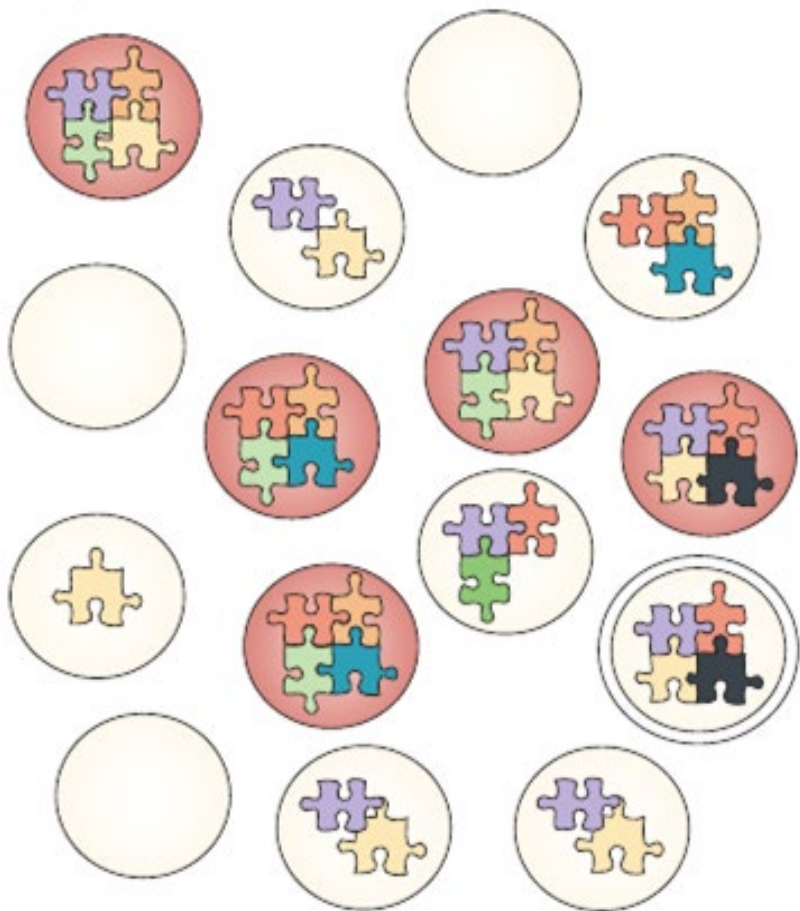
Le potenzialità del nuovo sequenziamento



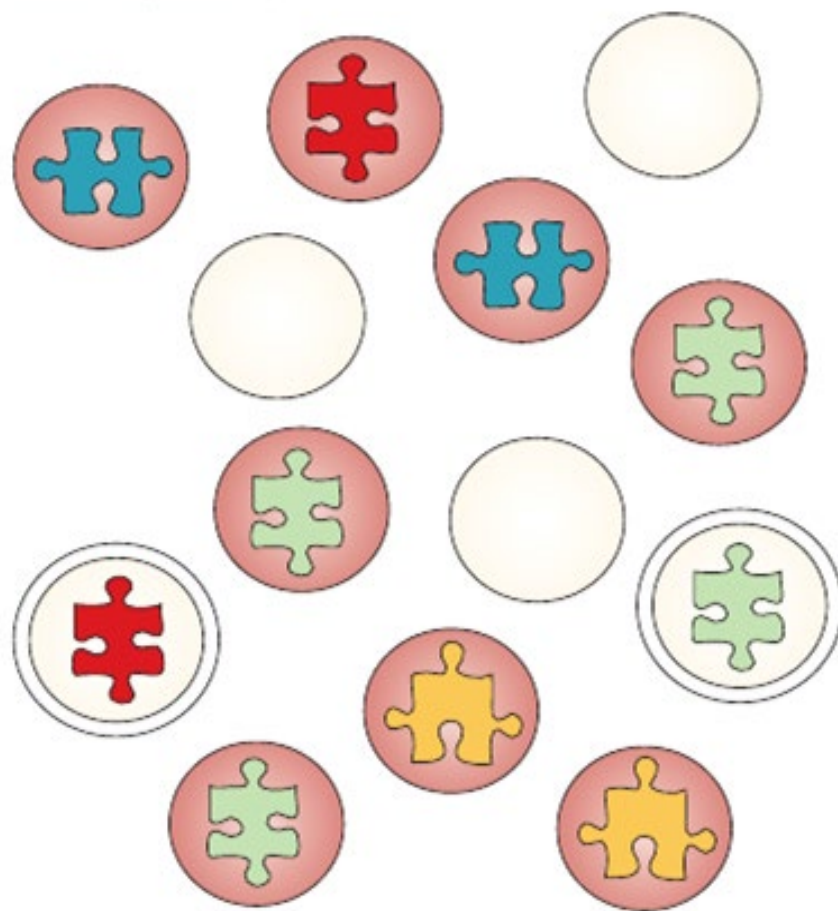
Comprendere la genetica dei **fenotipi complessi** definiti caratteri/fenotipi comportamentali come disturbi da uso di sostanze o substance use disorders (SUDs).

Genetica e i disturbi da dipendenza da sostanze

Polygenicity



Heterogeneity



Goldman et al. 2005

MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

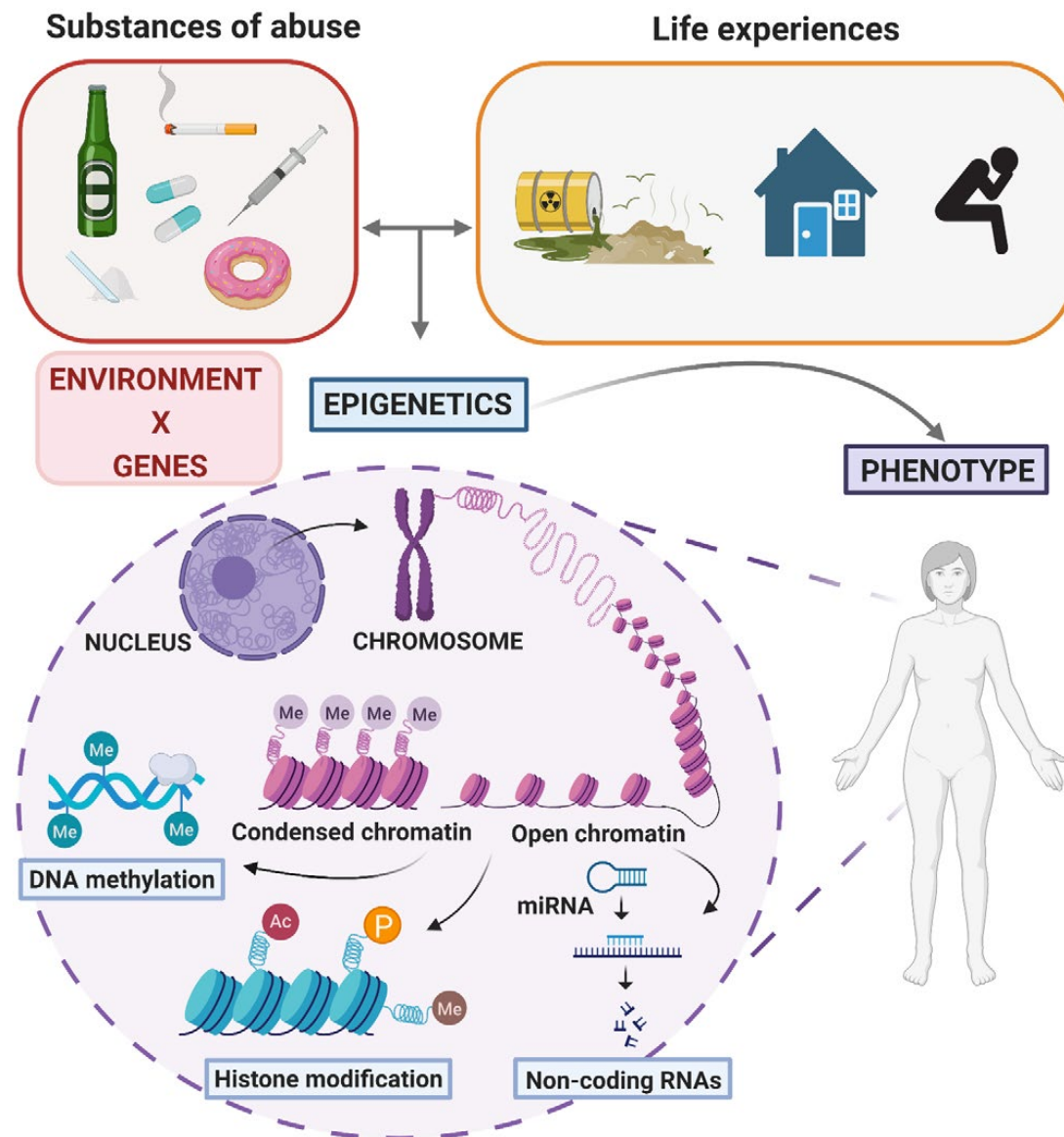
FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

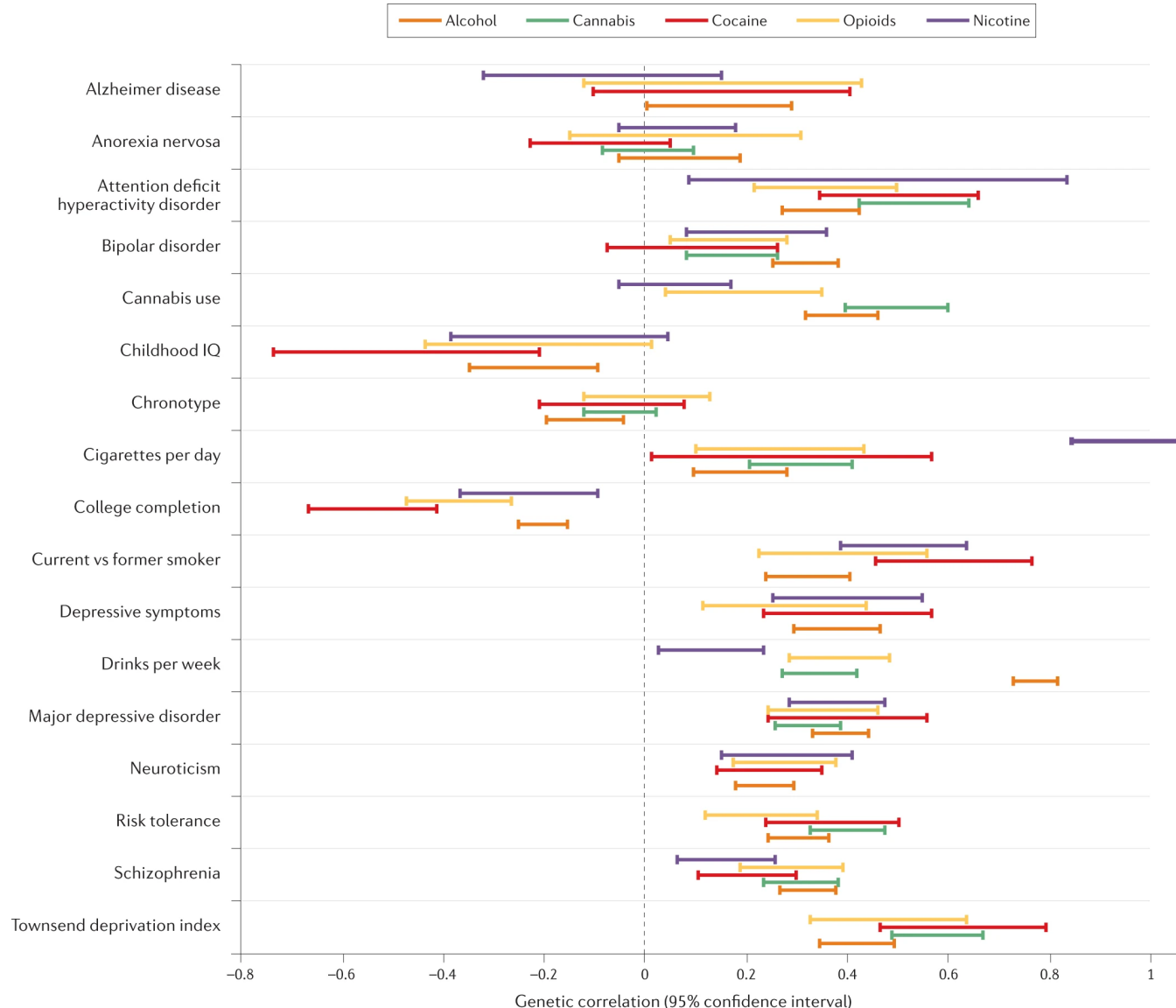
Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Epigenetica

Le modificazioni istoniche, la
metilazione del DNA e gli RNA non
codificanti sono le modificazioni
epigenetiche più comuni.



Maldonado et al. 2021



SUD e comorbidita'

Correlazione genetica tra tratti di SUD (disturbo da uso di sostanze) e altre fenotipi. Correlazione genetica dell'uso problematico di alcol (PAU), disturbo da uso di cannabis (CUD), dipendenza da cocaina, disturbo da uso di oppioidi (OUD) e dipendenza da nicotina con disturbi psichiatrici, tratti comportamentali e altri fenotipi complessi.

Joel Gelernter and Renato Polimanti Nature genetics review 2021

Centri collaboratori



Policlinico di Bari



ASL Taranto

PugliaSalute



ASL Brindisi

PugliaSalute



ASL Lecce

PugliaSalute



ASL Bari

PugliaSalute



ASL Foggia

PugliaSalute



ASL BAT

PugliaSalute





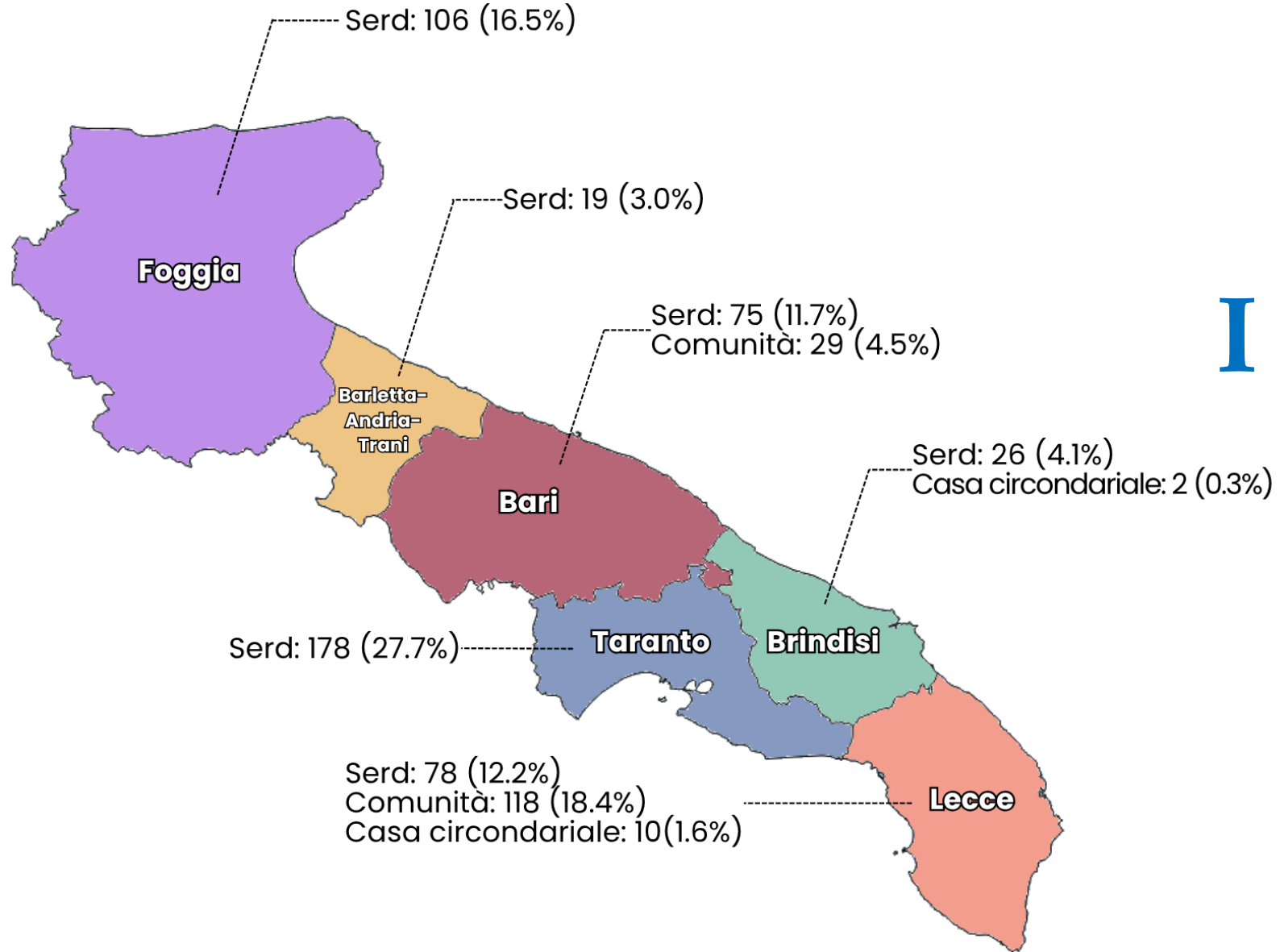
MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE
Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca
Centro Congressi QUARK Hotel Milano

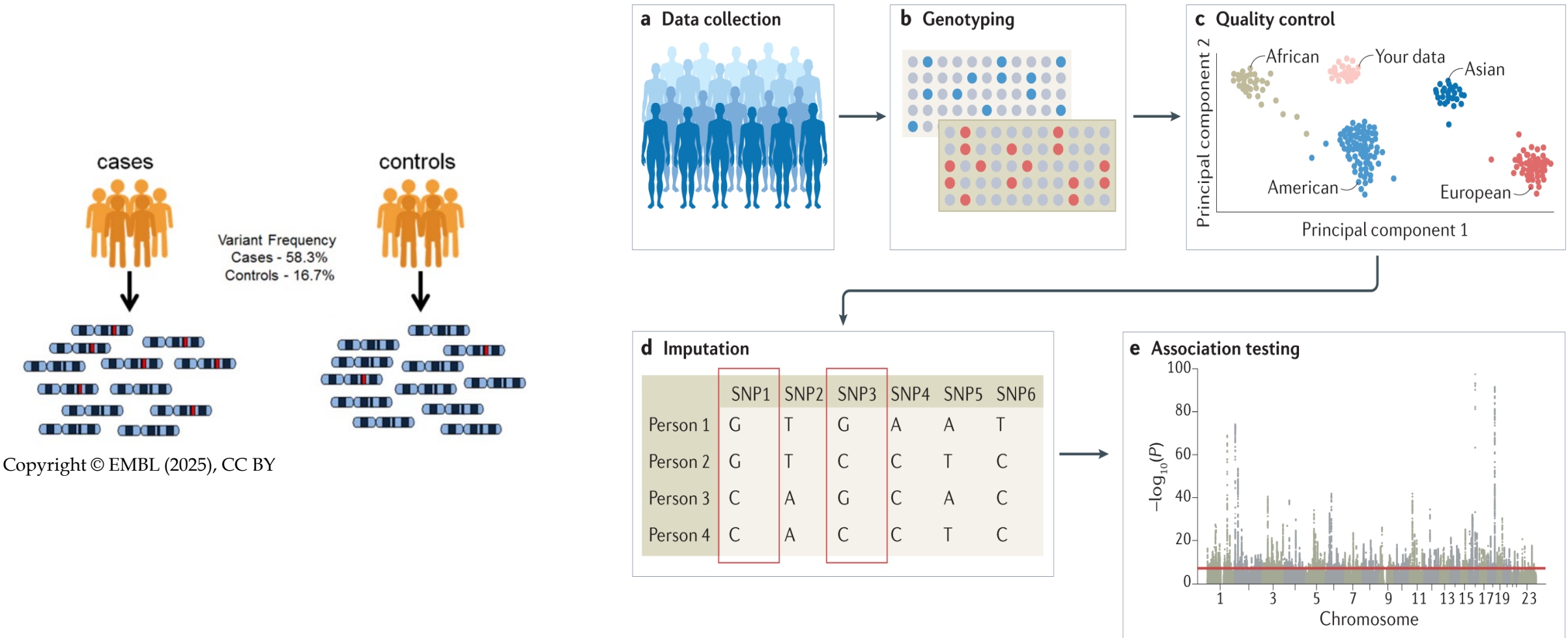


Mario Ventura
Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD



I dati ad oggi di BioSUD

GWAS il «golden standard» per fenotipi complessi



Copyright © EMBL (2025), CC BY



MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

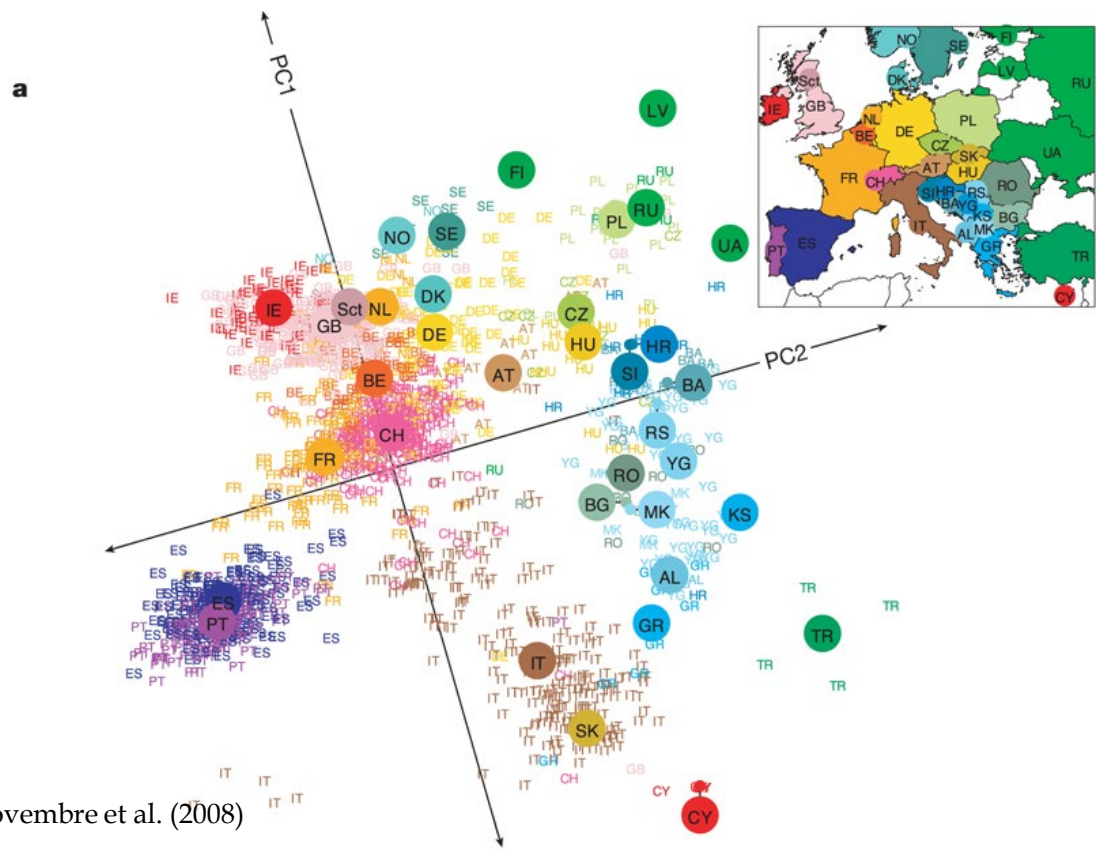
FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

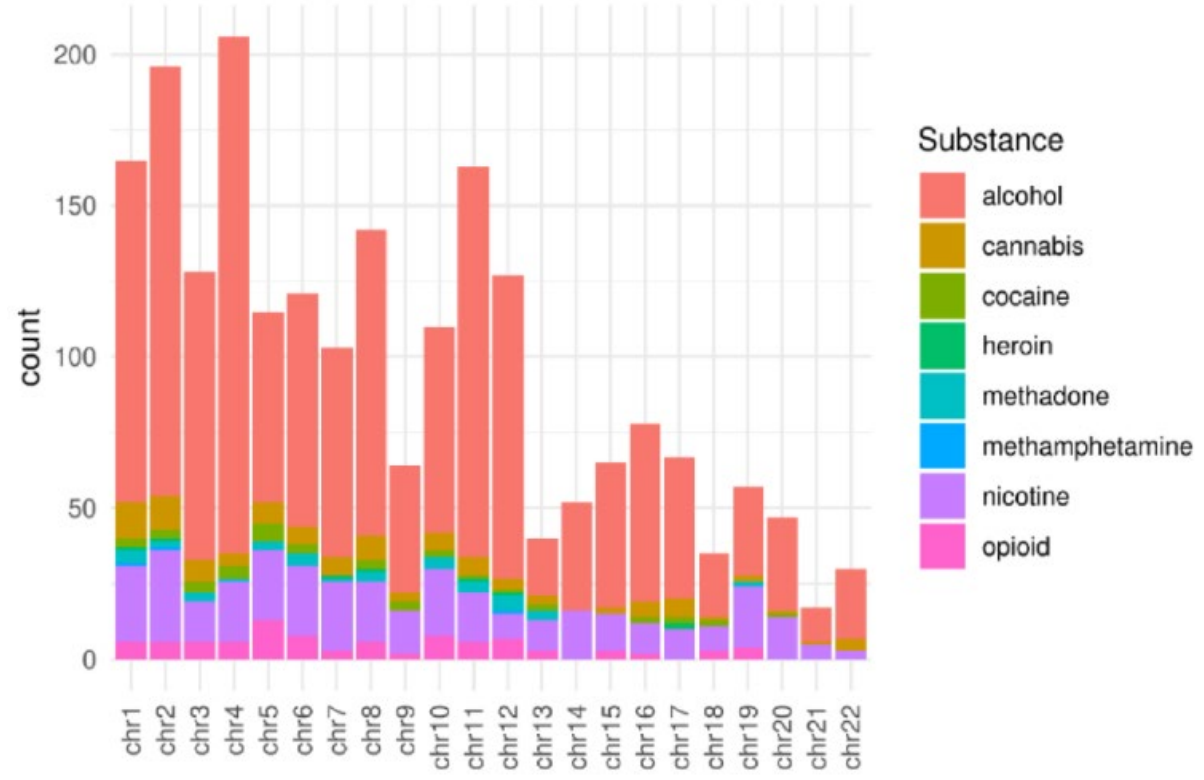
Criticità dei GWAS

GWAS ANCESTRY



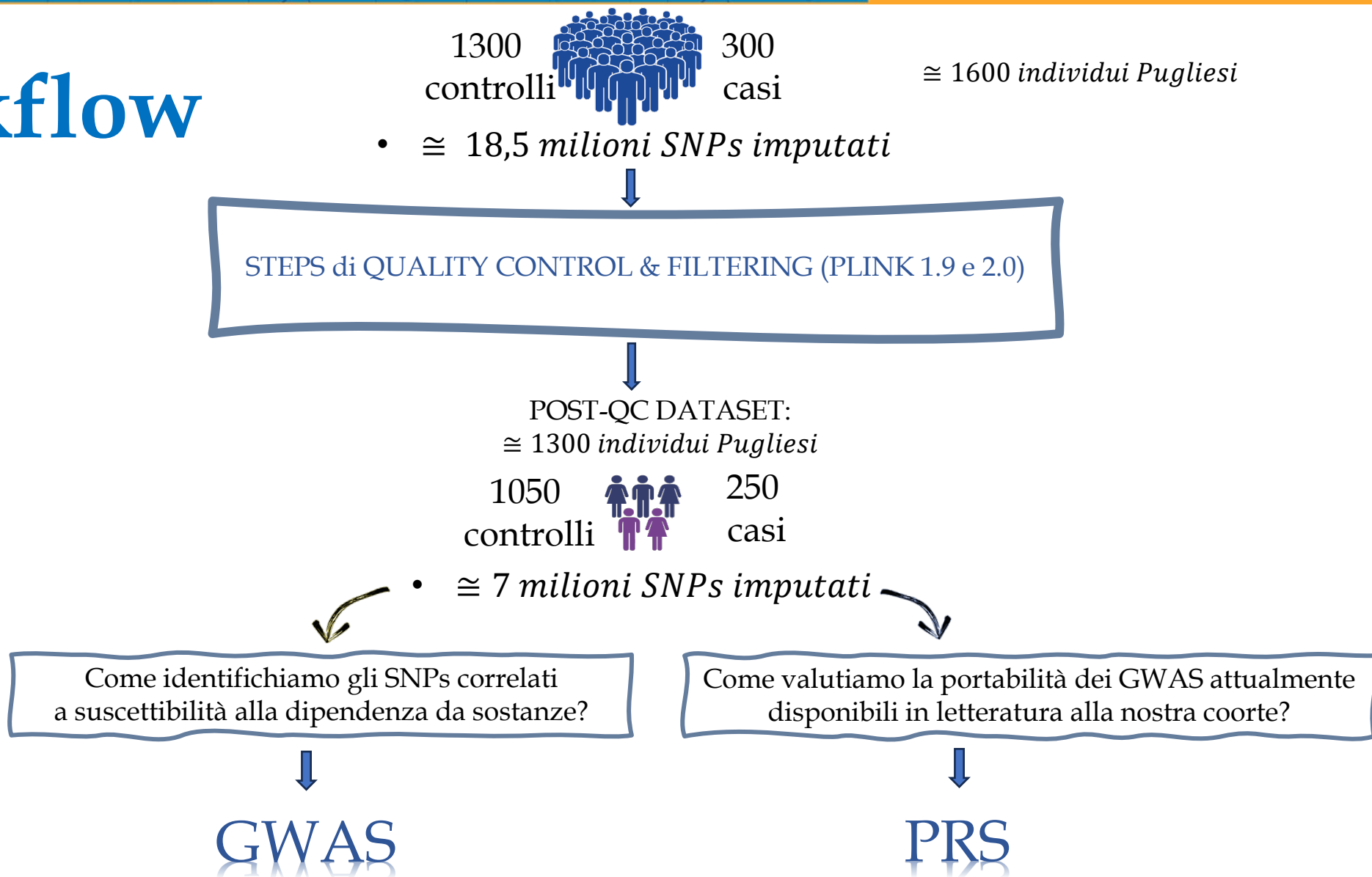
J Novembre et al. (2008)

TIPOLOGIA DI GWAS



Cozzoli et al. Biomedicines (2021)

Workflow

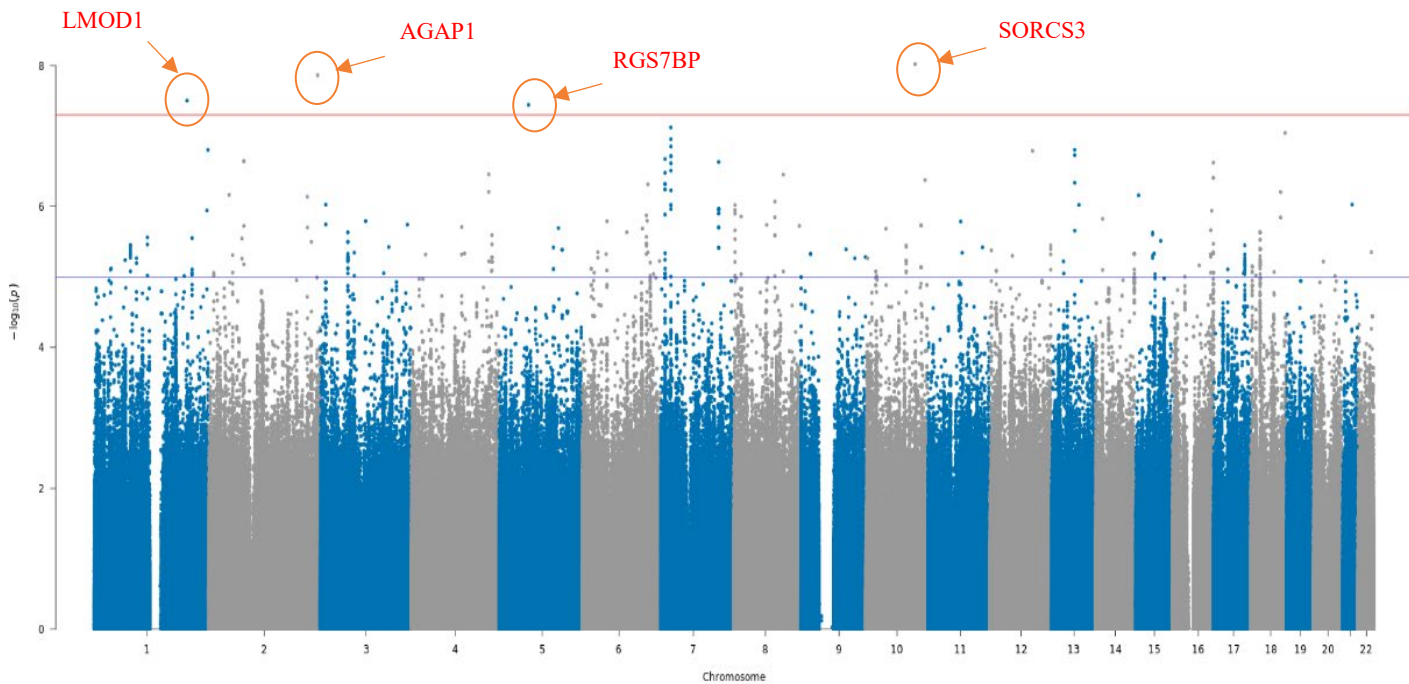




Associazione tra genetica e dipendenze

Risultati del GWAS

Manhattan plot
SNP-based



AGAP1-associated endolysosomal trafficking abnormalities link gene-environment interactions in neurodevelopmental disorders

Sara A Lewis ^{1 2}, Somayeh Bakhtiari ^{1 2}, Jacob Forstrom ^{1 2}, Allan Bayat ^{3 4}, Frédéric Bilan ^{5 6},
Gwenaél Le Guyader ^{5 6}, Ebba Alkhunaizi ^{7 8}, Hilary Vernon ⁹, Sergio R Padilla-Lopez ^{1 2},
Michael C Kruer ^{1 2 10}

Multi-trait analysis for genome-wide association study of five psychiatric disorders

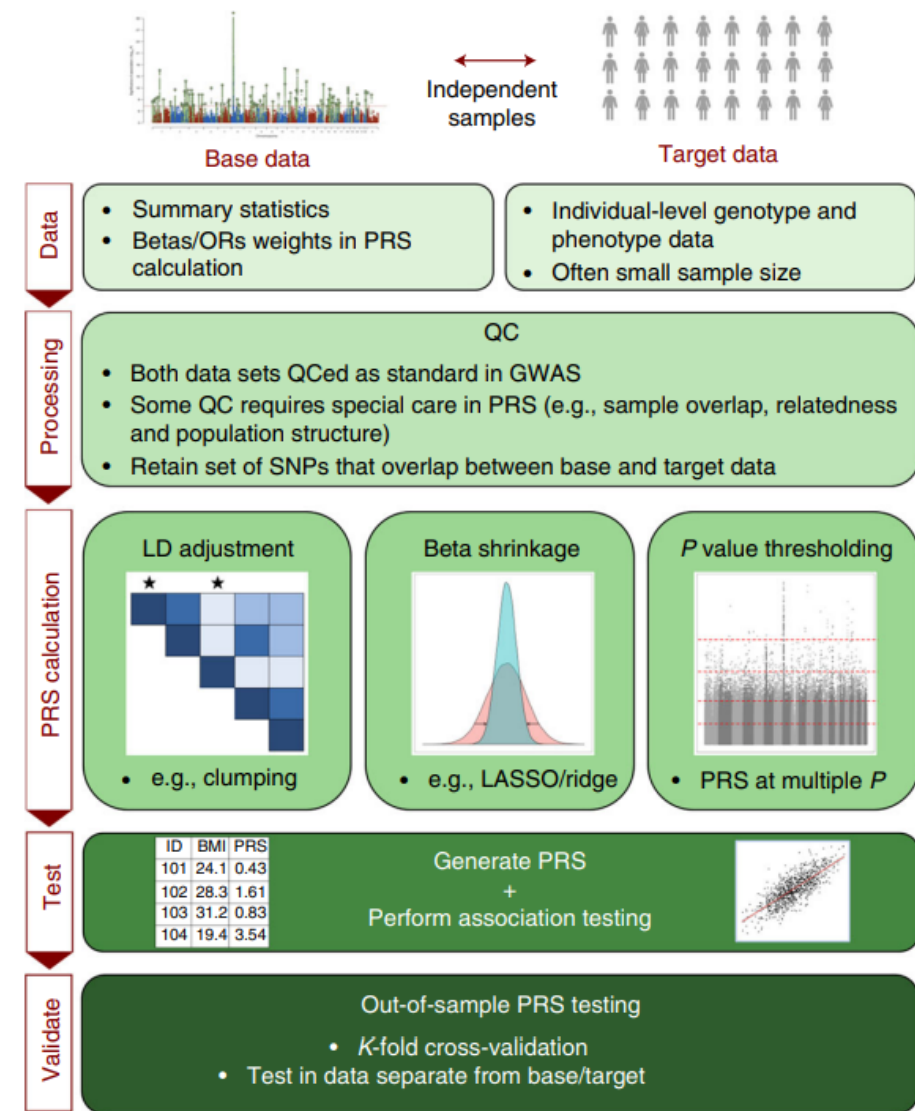
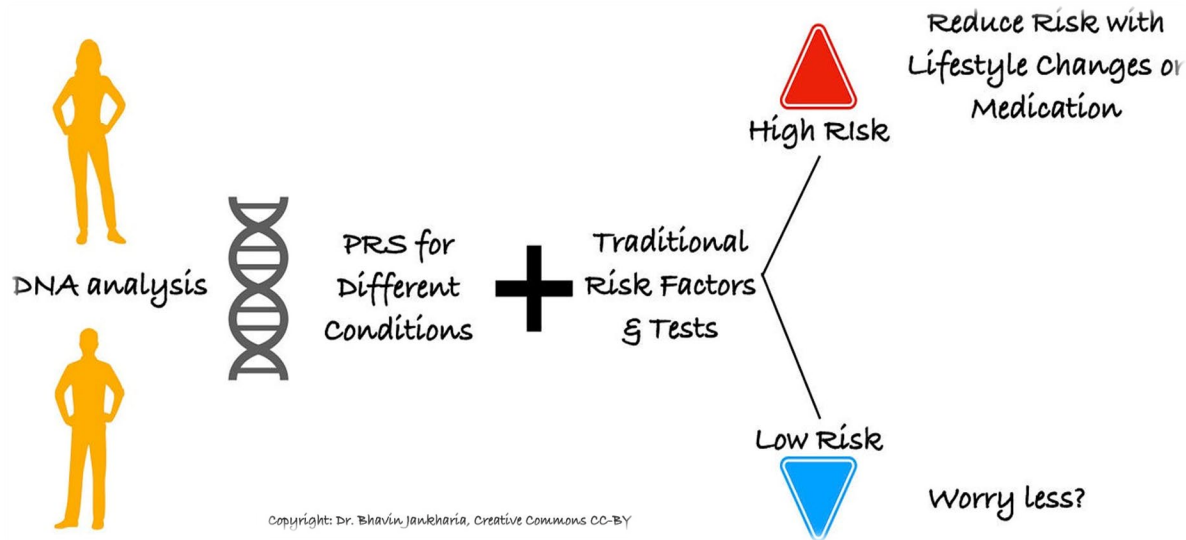
[Yulu Wu](#) ^{1,2,#}, [Hongbao Cao](#) ^{3,#}, [Ancha Baranova](#) ^{4,5,#}, [Hailiang Huang](#) ^{6,7}, [Sheng Li](#) ⁸, [Lei Cai](#) ⁸, [Shuquan Rao](#) ⁹,
[Minhan Dai](#) ^{1,2}, [Min Xie](#) ^{1,2}, [Yikai Dou](#) ^{1,2}, [Qinjian Hao](#) ¹⁰, [Ling Zhu](#) ^{1,2}, [Xiangrong Zhang](#) ¹¹, [Yin Yao](#) ¹², [Mingqing Xu](#) ^{8,13,✉},
[Qiang Wang](#) ^{1,2,✉}, [Fuquan Zhang](#) ^{14,✉}

Independent Associated SNPs at SORCS3 and Its Protein Interactors for Multiple Brain-Related Disorders and Traits

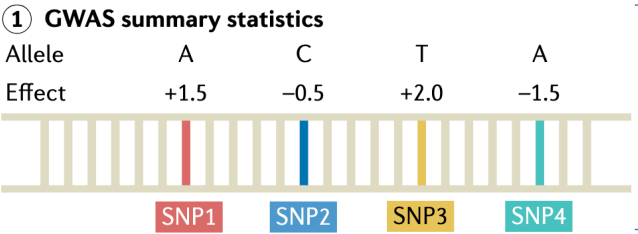
Muhammad Kamran ^{1 2}, Aodán Laighneach ², Farhana Bibi ³, Gary Donohoe ², Naveed Ahmed ¹,
Asim Ur Rehman ¹, Derek W Morris ²

Polygenic Risk Score (PRS)

Il Polygenic Risk Score (PRS) permette di stimare il rischio complessivo di sviluppare una determinata condizione combinando l'effetto di migliaia di varianti genetiche. Questa misura consente di valutare la predisposizione individuale, che può essere modulata da fattori ambientali e stili di vita.



Polygenic Risk Score (PRS)



Analisi statistiche
di altri GWAS
“Discovery cohort”

Nostro campione
“Targert cohort”

② Genotype data

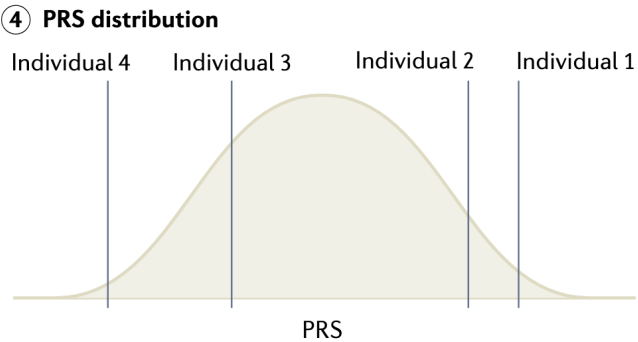
	SNP1	SNP2	SNP3	SNP4
Individual 1	AT	CG	TT	CC
Individual 2	TA	GG	GT	CA
Individual 3	TT	CC	GT	CA
Individual 4	TT	CC	GG	AA

PRS sul nostro campione

③ Polygenic risk score

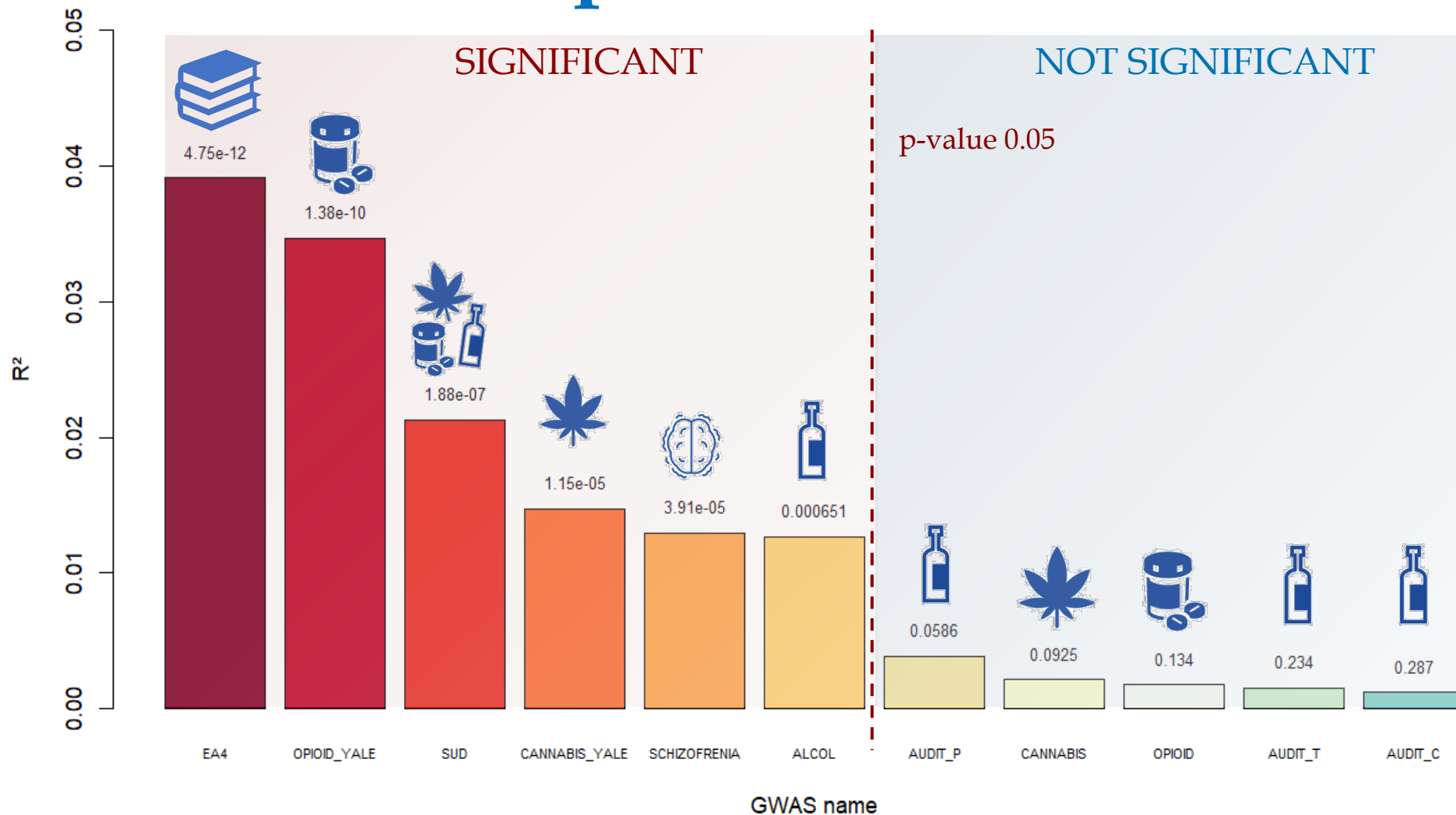
Individual 1	1.5	-	0.5	+	4.0	-	0.0	=	5.0
Individual 2	1.5	-	0.0	+	2.0	-	1.5	=	2.0
Individual 3	0.0	-	1.0	+	2.0	-	1.5	=	-0.5
Individual 4	0.0	-	1.0	+	0.0	-	3.0	=	-4.0

Posizione dei ogni individuo
sulla popolazione esaminata



Genome-wide association studies

Emil Uffelmann¹, Qin Qin Huang², Nchangwi Syntia Munung³, Jantina de Vries⁴, Yukinori Okada^{4,5}, Alicia R. Martin^{6,7,8}, Hilary C. Martin⁹, Tuuli Lappalainen^{9,10,12} and Danielle Posthuma^{1,11,13}



MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE
Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca
Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD
FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

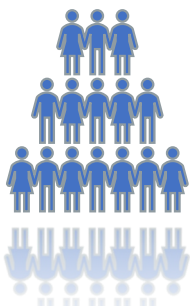
Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

LIMITAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE

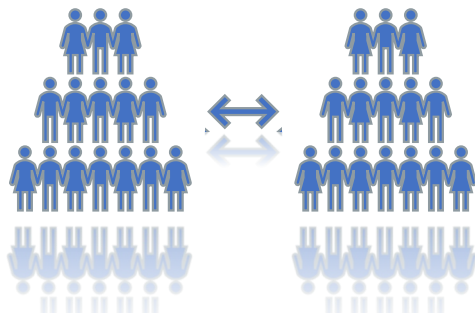
Taglia
campionaria

Potere statistico
limitato



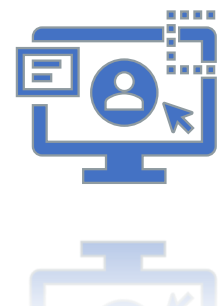
Validazione

Replicazione in
coorti più ampie e
indipendenti.



Uso di altre
metodiche

Sia per il GWAS
che per il PRS



Impiego di
multi-omiche

Epigenomica e
metabolomica



The collage features several logos and graphics:

- Top left: Italian coat of arms and the Puglia region logo.
- Top right: PRIN 2020 logo and the text "Ministero dell'Università e della Ricerca".
- Center left: A large white box with a play button icon.
- Center right: A colorful paint splash and a diagram of a signal processing system with components "Filters & Amplifier" and "Digitization Computer".
- Bottom right: A DNA helix and the logo for "HUMAN TECHNOPOLE".

Elettroencefalogramma (EEG) e le dipendenze da sostanza e da gioco

- La dipendenza comporta una variazione nel funzionamento del cervello
- La maggior parte dei geni coinvolti nella vulnerabilità sono espressi nel cervello
- L'EEG serve per identificare le regioni del cervello differenzialmente attivate
- Combinando con i dati del genoma permetterà di identificare i geni responsabili di queste attivazioni e gli effetti diretti di questi geni sul cervello.

Lo scopo è quello di cercare la correlazione tra genetica, endofenotipo cerebrale e fattori socio/ambientali

Take Home Message

Fare ricerca nel campo delle dipendenze non è un lusso, è una necessità.
La ricerca permette di migliorare i trattamenti, comprendere i meccanismi biologici alla base delle dipendenze e con queste conoscenze costruire politiche efficaci.

La buona clinica è possibile quando accompagnata dalla ricerca sperimentale.

Se lavorate in un centro che si occupa di dipendenze e credete
nel valore della ricerca, **facciamola insieme.**

Cerchiamo colleghi e servizi con cui costruire reti di ricerca che
possano valorizzare anche fondi e progetti già attivi.

MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Mario.ventura@uniba.it

Dipartimento di Bioscienze,
Biotecnologie ed Ambiente
Università degli Studi di Bari 'Aldo
Moro'
Tel 0805443583

duplication



2025



MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE
Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca
Centro Congressi QUARK Hotel Milano



Mario Ventura
Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

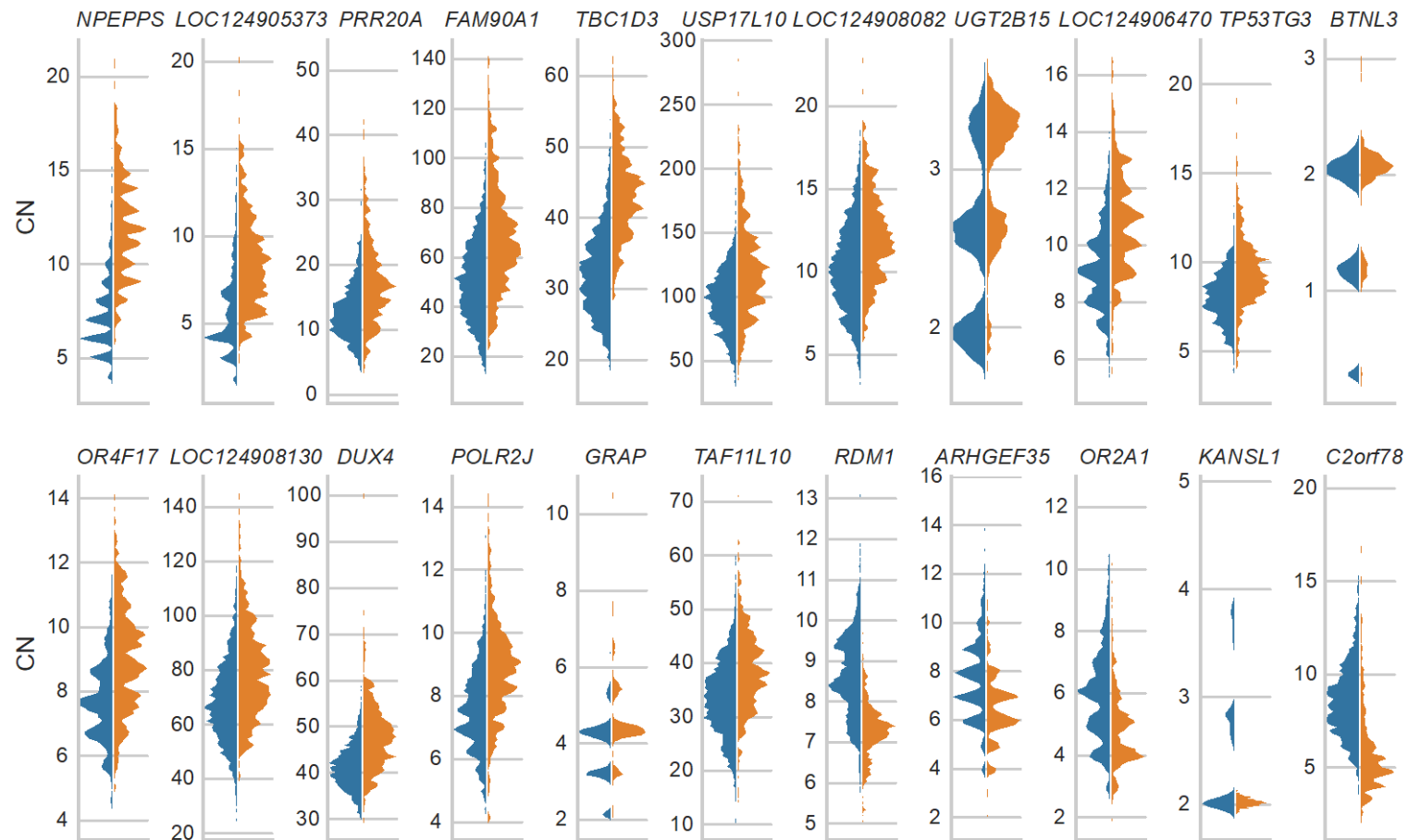
Epigenetic Mark	Change	Brain Region	Model Examined	Gene Targets Identified?	Reference
Pan-H3ac	↑	Striatum	Human heroin addicts Rat IVSA	-	(36)
Pan-H3phosphoac	↑	NAC (not PFC)	Mouse, repeated heroin in CPP	-	(34)
H3K9ac	↑	LC, VLO	Rat, repeated morphine	<i>Bdnf</i>	(37,38)
H3K14ac	↑	BLA	Mouse, repeated morphine in CPP, normalized during extinction	<i>Bdnf, FosB, Creb</i>	(39)
H3K18ac	↑	NAC	Rat, drug-primed reinstatement of heroin seeking	-	(40)
H3K23ac	↑	NAC/dStri	Human heroin addicts (not correlated with use history)	-	(36)
H3K27ac	↑	NAC/dStri	Human heroin addicts Rat IVSA	Glutamate signaling, <i>GRIA1</i>	(36)
H4K5ac	↑	NAC	Rat, drug-primed reinstatement of heroin seeking	-	(40)
H4K8ac	↑	NAC	Rat, drug-primed reinstatement of heroin seeking	-	(40)
H3K9me1	No Δ	NAC	Mouse, repeated morphine	-	(41)
H3K9me2	↓	dStri	Mouse, repeated morphine	<i>FosB, Bdnf, glutamate signaling genes</i>	(41)
	↓	CeA	Mouse, repeated morphine in CPP	<i>Bdnf, glutamate signaling genes</i>	(42)
H3K9me3	No Δ	NAC	Mouse, repeated morphine	-	(41)
	↓	VTA, LC	Mouse, 7-day withdrawal from escalating morphine	<i>Bdnf</i>	(37)
H3K27me3	No Δ	NAC	Mouse, repeated morphine	-	(41)
DNA Methylation	No Δ	Whole-brain	Mouse, repeated heroin or morphine	-	(48,49)
	No Δ	VTA, NAC, PFC	Rat, heroin IVSA Mouse, repeated morphine in CPP	-	(50,51)
	↓ Or no Δ	In vitro	Cell lines	-	(117,118)
	↑ Exons	OFC neurons (nuclei isolated by FACS)	Human heroin addicts	Differential effects in gene ontology analysis	(45)
	↑ Gene body	-	-	-	-
	↓ Promoters	-	-	-	-
	↑ LINE-1, <i>OPRM1</i> CpG islands	Thalamus, somatosensory cortex, blood	Human heroin addicts	-	(44,46,47)
	Region-specific changes	10 brain regions	Rat, acute and chronic morphine	<i>Bdnf, Nr3c1, Il6, Il1b</i>	(55)
Let-7	↑	Whole-brain	Mouse, morphine pellets	-	(56)
miR-339-3p	↑	HPC	Mouse, repeated morphine or fentanyl	<i>Oprm1</i> mRNA	(57)
miR-133b	No Δ	VTA, NAC	Mouse, morphine pellets Mouse, morphine IVSA	-	(58,119)
miR-218	↓	NAC (not PFC, HPC)	Mouse, repeated (not acute) heroin	<i>Gabrb3, Mecp2, Nrxn1, Gng3, Ube3a</i>	(59)
H19, miR-675	↓	vStri	Mouse, morphine IVSA	-	(58)
Mirg, miR-154	↓	vStri	Mouse, morphine IVSA	<i>Fxyd4, Grm3, Odf21, Sic4a4, Opm1</i>	(58)

Summary of current clinical and preclinical evidence for changes to histone acetylation, histone methylation, DNA methylation, and expression of noncoding RNAs following repeated opioid exposure.
BLA, basolateral amygdala; CeA, central nucleus of the amygdala; CPP, conditioned place preference; dStri, dorsal striatum; FACS, fluorescence-assisted cell sorting; HPC, hippocampus; IVSA, intravenous self-administration; LC, locus coeruleus; mRNA, messenger RNA; NAC, nucleus accumbens; OFC, orbitofrontal cortex; PFC, prefrontal cortex; VLO, ventrolateral orbitofrontal cortex; vStri, ventral striatum; VTA, ventral tegmental area.

Cambiamenti epigenetici indotti dall'esposizione e ad oppioidi

L'esposizione agli oppioidi aumenta l'acetilazione degli istoni H3 e H4

African vs. non-African SD content





MILANO
29-30-31
ottobre
2025

XIV CONGRESSO NAZIONALE

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Mario Ventura

Genetica comparata e vulnerabilità alle
dipendenze: dal nuovo sequenziamento
genomico ai dati italiani del progetto BioSUD

Associazione tra genetica e dipendenze Risultati del GWAS

Manhattan plot
Gene-based

Neuregulin-3 (NRG3): a novel neural tissue-enriched protein that binds and activates ErbB4

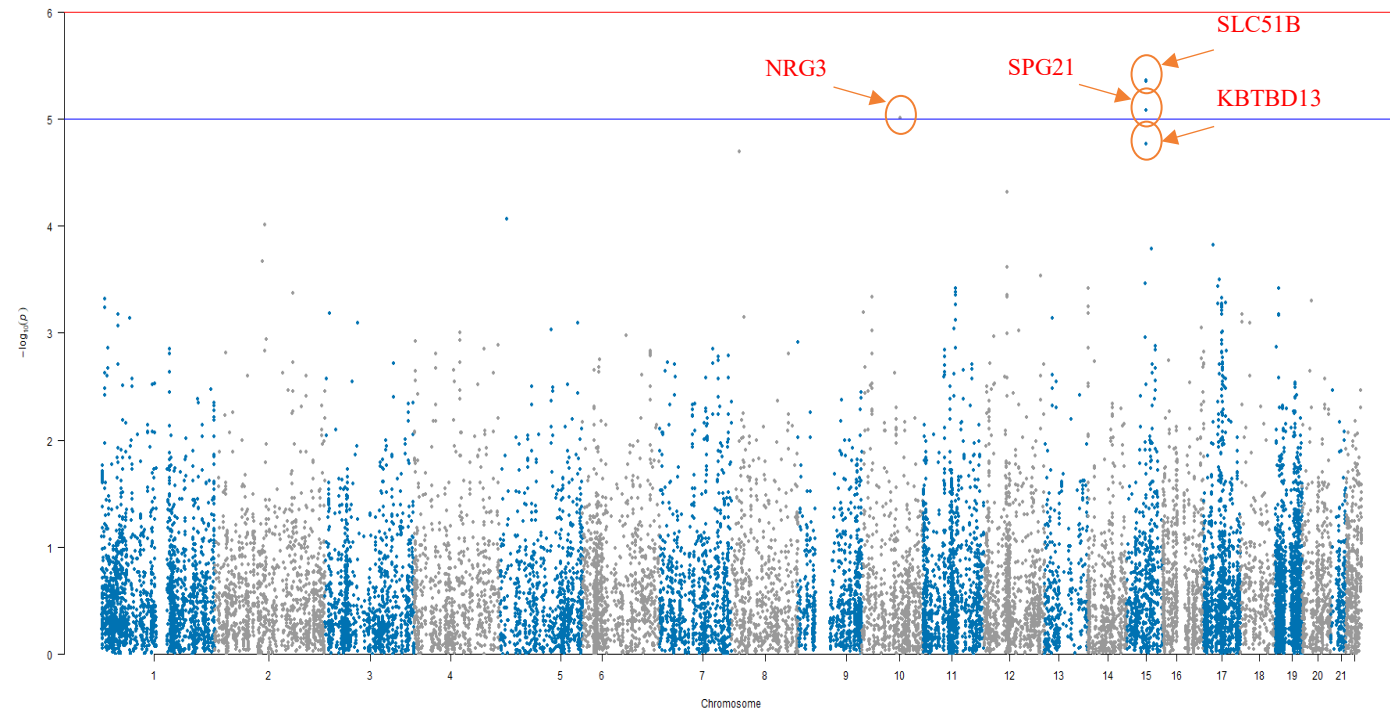
D Zhang¹, M X Sliwowski, M Mark, G Frantz, R Akita, Y Sun, K Hillan, C Crowley, J Brush,
P J Godowski

Common genetic variation in Neuregulin 3 (NRG3) influences risk for schizophrenia and impacts NRG3 expression in human brain

Wee-Tin Kao¹, Yanhong Wang, Joel E Kleinman, Barbara K Lipska, Thomas M Hyde,
Daniel R Weinberger, Amanda J Law

Dynamic Effects of Ventral Hippocampal NRG3/ERBB4 Signaling on Nicotine Withdrawal-Induced Responses

Miranda L Fisher¹, Emily R Prantzos¹, Bernadette O'Donovan², Tanner Anderson³,
Pabitra K Sahoo⁴, Jeffery L Twiss⁴, Pavel I Ortinski³, Jill R Turner¹



XIV CONGRESSO NAZIONALE

MILANO
29-30-31
ottobre
2025

PREVENZIONE E CURA DELLE DIPENDENZE

Traguardi raggiunti e nuove prospettive
di intervento e di ricerca

Centro Congressi QUARK Hotel Milano

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

TITOLO RELAZIONE