



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progetto

GAMBLING

Fattori psicobiologici alla base di comportamenti di ricerca del rischio,
disturbi nel controllo degli impulsi e gioco d'azzardo patologico

Centro Collaborativo DPA



Istituto Superiore di Sanità

Durata:
1 anno
Oneri:
€ 97.000,00
Capitolo di Spesa:
786



Indice

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
 - 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto
 - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
- 8 Target (Destinatari)
- 9 Territorio ed ambienti di intervento
- 10 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Risk Assessment e Risk Management
- 14 Organigramma generale del progetto
- 15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti
- 16 Percorso operativo
 - 16.1 Articolazione in macro fasi e attività
 - 16.2 Gantt Preventivo
 - 16.3 Agenda Reporting
- 17 Oneri e Piano Finanziario



1

Titolo Progetto

Acronimo o sigla	Progetto Gambling
Titolo per esteso	Fattori psicobiologici alla base di comportamenti di ricerca del rischio, disturbi nel controllo degli impulsi e gioco d'azzardo patologico
Attivato da:	Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze Reparto di Neuroscienze Comportamentali
Centro Collaborativo	Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze Reparto di Neuroscienze Comportamentali
Responsabile per il Centro Collaborativo	Dott. Fabrizio Oleari Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
Responsabili Operativi del progetto per il Centro Collaborativo	Dr. Giovanni Laviola - Dr. Walter Adriani
Collaborazioni previste	Da definire in base alle esigenze progettuali
Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto	Da definire in base alle esigenze progettuali

2.0 Titolo del Progetto

Progetto Gambling - Fattori psicobiologici alla base di comportamenti di ricerca del rischio, disturbi nel controllo degli impulsi e gioco d'azzardo patologico

2.1 Premesse

Il gioco d'azzardo patologico (GAP) è un disturbo del comportamento che rientra nella categoria diagnostica dei disturbi nel controllo degli impulsi e che è assimilabile, per sintomi ed effetti, a una dipendenza. Il DSM-IV descrive il gioco d'azzardo come un comportamento persistente, ricorrente e mal adattativo, che compromette le attività personali, familiari e lavorative. Recentemente, a causa dell'incremento dell'offerta di azzardo (si pensi in particolare alla diffusione del gioco on-line) e della quantità di persone direttamente e indirettamente coinvolte, il GAP si sta delineando nel nostro paese (e non soltanto) come una vera e propria emergenza sociale.

Come nel caso delle altre forme di dipendenza, si ipotizza l'esistenza di una predisposizione generata dall'interazione tra fattori biologici (deficit nei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali ecc.), genetici (fattori ereditari ecc.) e ambientali (ambiente familiare precoce, pressione sociale ecc.). Inoltre, alcune caratteristiche individuali, come la ricerca di sensazioni intense e sempre nuove, la scarsa prudenza in situazioni di pericolo (di tipo fisico, sociale, legale e finanziario) e la tendenza ad affrontare situazioni sconosciute agendo d'impulso, senza valutare le possibili conseguenze, possono avere un ruolo importante e rappresentare dei fattori di rischio. Un individuo in possesso di tali caratteristiche tende a sviluppare una maggiore vulnerabilità verso comportamenti di gioco patologico. Vi è inoltre una componente neurochimica alla base del GAP e si rintraccia una affinità biologica con altre patologie psichiatriche come disturbi dell'umore, disturbi ossessivo-compulsivi e dipendenze patologiche.

Comprendere il ruolo dei fattori predisponenti e dei meccanismi neurochimici che sostengono questo tipo di comportamenti è fondamentale per la prevenzione e per il trattamento della dipendenza da gioco d'azzardo. Un contributo fondamentale in tal senso può essere fornito dalla disponibilità di modelli preclinici di disturbi nel controllo degli impulsi, incluso il gambling. La potenzialità di questo tipo di indagine psicobiologica risiede nella possibilità di studiare i processi e i meccanismi neurobiologici sottostanti questi comportamenti isolando il ruolo delle variabili causali salienti.

Il trattamento di questa patologia richiede un intervento terapeutico strutturato, in cui ai colloqui individuali e alla partecipazione a gruppi psicoterapeutici si affianca una terapia di tipo psicofarmacologico. Tuttavia, non sono attualmente disponibili dei trattamenti farmacologici mirati e specificatamente approvati per la cura del GAP. Inoltre, solamente una parte dei soggetti trattati risponde positivamente al trattamento e non è chiaro quali fattori siano alla base della distinzione tra "responders" e "non-responders".

2.2 Obiettivo

La complessità del quadro sopra descritto, generata dall'interazione di molti fattori, comporta una difficile identificazione delle variabili causali salienti. Da ciò emerge la necessità di avvalersi delle potenzialità dell'indagine psicobiologica resa possibile dalla disponibilità di modelli preclinici di disturbi nel controllo degli impulsi e gambling. Rispetto agli studi clinici, il vantaggio dei modelli sperimentali animali è quello di poter isolare il contributo di ogni potenziale fattore mantenendo costante l'interferenza di fattori esterni non facilmente controllabili in uno studio clinico. Questo vantaggio assume un'importanza ancora maggiore nello studio di un disturbo come il GAP, che dipende da una patogenesi multifattoriale in cui un contributo è dato dalla predisposizione individuale e da fattori ambientali.

L'obiettivo principale del progetto è quello di accrescere la comprensione del ruolo dei fattori psicobiologici coinvolti nello sviluppo di comportamenti di ricerca del rischio, o legati a disturbi nel controllo degli impulsi. I sottostanti processi e meccanismi neurobiologici verranno analizzati, studiando il comportamento di gambling in modelli sperimentali animali mediante procedure validate di comportamento operante. Tali studi sono suscettibili di produrre conoscenze che presentino una elevata trasferibilità, al fine di ottenere un miglioramento delle possibilità di prevenzione, diagnosi e cura dei soggetti affetti.

2.3 Metodo

In generale, lo studio preclinico delle patologie neuro-comportamentali richiede, per sviluppare dei modelli animali di una certa patologia, di mettere a punto dei test per valutare i sintomi connessi alla patologia. Per quanto riguarda invece lo sviluppo di un modello animale, è importante sottolineare che la scelta delle variabili indipendenti è problematica quando la fisiopatologia di un disturbo comportamentale è scarsamente compresa. Tuttavia, l'aumento delle evidenze cliniche che caratterizza gli ultimi anni, fornisce ai ricercatori coinvolti nella ricerca preclinica un maggior numero di informazioni per designare opportunamente la variabile indipendente. A tal proposito è importante porre l'accento sull'importanza della sinergia tra studi clinici, epidemiologici e ricerca di base. Questo approccio è, a nostro avviso, il più promettente, sia nella comprensione dei meccanismi fisiologici e patologici alla base di una malattia, sia nello sviluppo di terapie efficaci.

Per quanto riguarda invece la messa a punto di test che consentano la caratterizzazione comportamentale del modello animale, con particolare riferimento a sintomi riconducibili ai disturbi nel controllo degli impulsi e al GAP, il nostro gruppo vanta una consolidata esperienza e tradizione. Nell'ambito delle nostre competenze rientra, infatti, la valutazione, in roditori di laboratorio, di profili di impulsività e propensione nei confronti dell'azzardo (gambling), anche associati a fasi dello sviluppo equiparabili all'età dell'adolescenza, mediante paradigmi validati di comportamento operante. Il confronto e

la collaborazione con altri gruppi che si occupano di queste tematiche sono ritenuti particolarmente importanti. A tal proposito si menziona un Workshop internazionale sul gambling patologico "On chance and choice - Further comprehension of risky decision-making and its psychobiology", recentemente organizzato da Walter Adriani (ISS Roma) in collaborazione con Ruud van den Bos (The Netherlands) presso l'Istituto Superiore di Sanità (Roma), che ha riunito esperti nazionali e internazionali e in cui sono stati discussi numerosi aspetti preclinici e clinici. A seguito di questa iniziativa, che ha gettato le basi di un network collaborativo europeo con gli speakers (W. Davies (UK), F. Dellu-Hagedorn (FR), A. Goudriaan (NL), S. Granon (FR), J. Homberg (NL), M. Rivalan (FR), J. Swendsen (FR)), è stata realizzata una review (van den Bos et al., *Neurosci Biobehav Rev* under revision).

Ci proponiamo di investigare, tramite una serie di esperimenti dedicati, due modelli animali di disturbo del controllo degli impulsi, incentrati sul ruolo di alcuni fattori ritenuti avere un ruolo cruciale.

In un primo studio ci focalizzeremo sulle alterazioni precoci durante la fase sensibile dello sviluppo ontogenetico. Applicheremo una manipolazione neonatale in grado di indurre una riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in una fase precoce dello sviluppo, equiparabile alla prima infanzia. Sarà monitorata la relazione madre-prole, e si indagherà lo sviluppo di eventuali profili devianti. La caratterizzazione comportamentale e neurochimica della prole divenuta adolescente, eventualmente anche mediante tecniche di risonanza magnetica, permetterà di verificare la comparsa di sintomi della patologia. La validazione di questo modello è suscettibile di fornire uno strumento prezioso per lo studio preclinico di questa patologia e per la valutazione di eventuali approcci terapeutici. Alternativamente, una analoga manipolazione, volta a indurre una riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale, potrà essere applicata nell'animale divenuto adulto in combinazione con l'esposizione a uno stress (di natura ambientale o sociale; somministrazione di corticosterone). Questo approccio permetterebbe quindi di accrescere la comprensione dell'interazione tra uno dei fattori biologici coinvolti nella fisiopatologia del gambling patologico (i.e. ridotta funzionalità del sistema serotoninergico) e l'esposizione a una fonte di stress.

In un secondo studio ci focalizzeremo invece sulle differenze individuali. Animali sperimentali verranno confrontati con un paradigma comportamentale che permette di quantificare la propensione al gambling. In questo modo isoleremo due sottopopolazioni, sulla base del profilo comportamentale gambler e non-gambler, che potranno anche essere studiate attraverso tecniche di risonanza magnetica, suscettibili di evidenziare possibili anomalie morfologiche e funzionali in specifiche aree cerebrali. Appropriate indagini neurochimiche su campioni cerebrali ex-vivo permetteranno inoltre una completa caratterizzazione neurobiologica del modello. Negli individui appartenenti alle due sottopopolazioni gambler e non-gambler sarà anche valutata la capacità modulatoria (su profili di comportamento riconducibili ad un azzardo compulsivo) da parte di alcuni dei farmaci (indirizzati verso il sistema oppioide o serotoninergico) più utilizzati attualmente nella pratica clinica per il trattamento del GAP. Si valuteranno inoltre eventuali variazioni neurobiologiche prodotte dal trattamento farmacologico in specifiche aree cerebrali. Questo modello animale è suscettibile di fornire informazioni utili a monitorare le modulazioni neurobiologiche, anche a lungo termine, del trattamento farmacologico.

2.4 Risultato atteso

In uno studio recente da noi condotto sul modello animale, si è evidenziato che un'alterazione precoce durante una fase sensibile dello sviluppo, quale la riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale (ottenuta somministrando alla madre una dieta priva di triptofano) dà luogo ad alterazioni del fenotipo neurocomportamentale nell'individuo divenuto adulto, riferibili a stati d'ansia e a stati depressivi (Zoratto et al., 2011 *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; Zoratto et al., 2013 *Psyconeuroendocrinology*).

Possiamo quindi ipotizzare che l'effetto sopradescritto sia trasferibile a lungo termine, cioè che la riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in fase precoce dello sviluppo possa determinare anche un disturbo nel controllo degli impulsi e una predisposizione nei confronti della patologia oggetto di studio. Inoltre, il primo dei due esperimenti proposti permetterà di analizzare come l'ambiente di crescita individuale (in particolare, il rapporto madre-prole), sia in grado di modulare tale predisposizione.

In un altro studio recente del nostro gruppo, alterazioni sperimentali a carico delle funzioni cerebrali serotoninergiche sono state ottenute in soggetti adulti a seguito della eliminazione del triptofano nella dieta. Il trattamento ha determinato una compromissione nella capacità di decision-making, un aumento della propensione nei confronti dell'azzardo (gambling) e una dissociazione tra questi due comportamenti, che sono invece correlati negli animali di controllo (Koot, Zoratto et al., 2012 *Neuropharmacology*).

Per quanto riguarda il secondo dei due studi proposti, prevediamo quindi di isolare una sottopopolazione di soggetti predisposti al comportamento di gambling e di mettere in luce, grazie alle tecniche di risonanza magnetica e alle indagini neurochimiche e neurobiologiche, quali meccanismi sostengono queste differenze individuali.

Ipotizziamo che questi studi possano avere un ampio rilievo a livello della comunità scientifica in quanto suscettibili di apportare nuove conoscenze nell'ambito dei meccanismi biologici alla base della regolazione del controllo degli impulsi. Inoltre, i risultati ottenuti potranno avere importanti ricadute a livello sociale, in quanto potranno contribuire a chiarire il ruolo di vari fattori biologici e ambientali nella vulnerabilità alla patologia. In particolare, la possibilità di descrivere le determinanti biologiche riveste una notevole importanza in un'ottica di prevenzione e promozione della salute, soprattutto tra i giovani. La ricerca internazionale sul gioco d'azzardo dimostra chiaramente che i giovani al giorno d'oggi sono molto coinvolti in tale attività. Nel prendervi parte, i giovani sviluppano e mantengono pensieri irrazionali sul gioco d'azzardo esponendosi al rischio di sviluppare una vera e propria dipendenza.

3

Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA:	Tel: 06.67796350
Ufficio Amministrativo Contabile	Fax: 06.67796843
	Email: ufficiocontabledpa@governo.it
Per l'Istituto Superiore di Sanità:	Tel: 06.49902705
Dott.ssa Luigia Mauro	Fax: 06.49902043
	Email: luigia.mauro@iss.it

4

Problem analysis and settings

4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

La complessità del quadro sopra descritto, generata dall'interazione di molte variabili, comporta una difficile identificazione delle variabili causali salienti. Da ciò emerge la necessità di avvalersi delle potenzialità di indagine dei fattori biologici coinvolti resa disponibile dagli studi preclinici su modelli animali di questa patologia. Rispetto agli studi clinici, il vantaggio dei modelli sperimentali è quello di poter isolare il contributo di ogni potenziale fattore patogeno mantenendo costante l'interferenza di fattori esterni non facilmente controllabili in uno studio clinico. Questo vantaggio assume un'importanza ancora maggiore nello studio di una patologia come il GAP, che dipende da un contributo multifattoriale dato dalla predisposizione individuale e da fattori ambientali. La manifestazione di comportamenti problematici nell'ambito del gioco, infatti, non può essere attribuita a singole cause, ma alla presenza di più fattori.

Ad esempio, da uno studio longitudinale condotto, mediante la somministrazione di questionari, dall'Università del Queensland (Australia) su un campione di oltre 3000 individui (seguiti dalla nascita all'età adulta) e sulle rispettive madri, emergono una serie di associazioni tra lo sviluppo di GAP e l'ambiente di vita precoce, in particolare, consumo di sigarette e alcol da parte della madre, livello di istruzione della madre, rapporto problematico tra madre e figlio, cambiamenti di stato civile della madre durante l'infanzia e l'adolescenza, presenza di un familiare con un problema di dipendenza (da gioco d'azzardo o da alcol, sostanze stupefacenti ecc.) (Hayatbakhsh et al., 2006 *Early Life Course Determinants of Young Adults' Gambling Behaviour - An Australian Longitudinal Study*). La domanda alla quale gli studi clinici non possono direttamente rispondere è: quale di questi aspetti contribuisce maggiormente all'insorgenza della patologia? Sebbene apparentemente accademica, questa domanda getta le basi per il successivo sviluppo di politiche di intervento sul territorio.

Inoltre, gli studi sul gioco d'azzardo condotti in laboratorio clinico su dei volontari presentano alcuni aspetti di criticità. In primo luogo essi mancano di validità ecologica a causa del fatto che le perdite monetarie sperimentate dai soggetti umani non sono reali. In secondo luogo, il fatto che sorgono dei problemi etici nel coinvolgere nello studio del comportamento di *gambling* degli esseri umani, anche se volontari. Infatti si ritiene che, se un soggetto predisposto viene in contatto con questo comportamento, possa poi sviluppare più facilmente un abuso e, in seguito, una dipendenza.

Questi problemi possono essere almeno in parte risolti studiando i disordini del controllo degli impulsi e il comportamento di *gambling* negli animali di laboratorio mediante procedure validate di comportamento operante.

L'obiettivo principale del progetto è quello di accrescere la comprensione del ruolo dei fattori psicobiologici coinvolti nello sviluppo di comportamenti di ricerca del rischio, o legati a disturbi degli impulsi e al GAP e dei sottostanti processi e meccanismi neurobiologici. Tali studi sono suscettibili di produrre conoscenze che presentino una elevata trasferibilità, al fine di ottenere un miglioramento delle possibilità di prevenzione, diagnosi e cura dei pazienti affetti.

4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema (frequenza, grado di gravità, misure epidemiologiche ecc.)

Il gioco d'azzardo, e con questa espressione ci si riferisce a qualsiasi gioco in denaro interamente fondato sull'alea, sull'imprevedibilità dell'esito, indipendentemente dal fatto che si tratti di gioco lecito o meno, è un fenomeno in forte espansione. Negli ultimi anni questa attività ha coinvolto quote sempre più ampie della popolazione, divenendo così un problema di proporzioni notevoli, con conseguenze gravi sia sul piano economico e sociale, sia sulla sfera psicologica individuale. Secondo i dati pubblicati dall'Amministrazione Autonoma dei Monopoli di Stato (AAMS), relativi al trend 2003-2009, dal 2003 in poi, il comparto del gioco legalizzato ha registrato raccolte di ammontare sempre maggiore. L'aumento del numero di giocatori è stato determinato da più fattori come la continua differenziazione dei giochi esistenti e la diffusione capillare di luoghi dove giocare (la trasformazione delle tabaccherie in veri e propri piccoli "casinò", le *slot machine* nei bar, la crescita esponenziale delle forme di azzardo *on-line*). Si è riscontrata dunque un'evoluzione nell'offerta e nella pratica del gioco d'azzardo che ha generato un aumento della quantità di denaro investito.

Dallo studio IPSAD[®] 2007-2008 (realizzato a livello nazionale a partire dal 2001-2002 dall'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche) è emerso che sono circa 15 milioni gli Italiani che riferiscono di aver giocato somme di denaro una volta nel corso della vita (38,3% della popolazione 15-64 anni).

Inoltre, da questo stesso studio, è risultato che il 3,3% dei soggetti ha risposto affermativamente ad entrambe le domande del "Lie/BET questionnaire" (Johnson et al., 1998 *Psychol Rep*), uno strumento di *screening* veloce per il GAP. Il test si compone di due domande: una riguarda l'impulso ad aumentare la quantità di denaro spesa nel gioco e l'altra riguarda l'abitudine a tenere nascosta l'entità del gioco ai familiari. La risposta affermativa alle due domande indica una relazione problematica con il gioco.

Dallo studio ESPAD-Italia[®]2009 (realizzato, ogni anno dal 1999 ad oggi, dall'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche) è emerso che nel 2009 in Italia, sebbene sia vietato ai minori di 18 anni, circa 420.000 studenti e 250.000 studentesse minorenni hanno giocato d'azzardo (principalmente Gratta e vinci, Scommesse Sportive, Lotto e Superenalotto). Nell'ultimo decennio si è assistito a un incremento del numero di studenti coinvolti nel gioco d'azzardo. Infatti, nel 2000, il 39% degli studenti italiani ha riferito di fare giochi in cui si vincono o perdono soldi con una frequenza compresa tra "poche volte l'anno" e "quasi ogni giorno". Questa percentuale aumenta gradualmente nel corso degli anni, giungendo nel 2009 al 52%.

Il GAP è un disturbo del comportamento che attualmente rientra nella categoria diagnostica dei disturbi ossessivo-compulsivi ma che è anche assimilabile, per sintomi ed effetti, a una dipendenza. Nel 1980 fu incluso nel DSM-III e inserito nella sezione dedicata ai disturbi del controllo degli impulsi non altrimenti classificati. Attualmente, nel DSM-IV, esso è definito secondo dieci criteri che descrivono sia le caratteristiche del giocatore sia le conseguenze sociali del suo comportamento. Negli ultimi anni si è molto discusso se considerare il GAP come un disturbo del controllo degli impulsi oppure come una forma di *addiction*. Alcune indagini attribuiscono un ruolo fondamentale all'impulsività nel comportamento di gioco, sottolineando correlazioni tra il gioco d'azzardo e le disfunzioni nel controllo degli impulsi. Altre ricerche identificano il GAP come dipendenza, intesa come assoggettamento fisico dell'individuo da parte di una sostanza che agisce e modifica il funzionamento chimico dell'organismo. Recentemente sembra prevalere quest'ultima posizione e nel DSM-V il GAP verrà riclassificato insieme agli altri disturbi additivi da sostanze psicoattive nella neo istituita categoria "Addictions and related disorders" che sostituisce, proprio per includere il GAP, la precedente "Substance use disorders".

Il DSM-IV descrive il gioco d'azzardo come un comportamento persistente, ricorrente e mal adattativo, che compromette le attività personali, familiari e lavorative. Gli individui affetti da questa patologia presentano sia sintomi psichici (senso di onnipotenza, nervosismo, irritabilità, ansia, senso di colpa, alterazioni della autostima, impulsività) sia sintomi fisici (alterazioni dell'alimentazione, cefalea, insonnia). Le conseguenze più evidenti, inoltre, sono quelle più strettamente legate alle perdite finanziarie e dei propri beni, le ripercussioni sull'ambiente di lavoro, le separazioni e i divorzi, le conseguenze sui figli. A ciò bisogna aggiungere i danni creati dalla frequente associazione con altre dipendenze (politossicodipendenze o codipendenze), soprattutto da alcol e da sostanze stupefacenti. Inoltre, come tutte le dipendenze, anche il GAP è associato a dei sintomi d'astinenza, spesso molto intensi. Infine, è stato calcolato che i tentativi di suicidio nei giocatori d'azzardo patologici siano fino a 4 volte superiori rispetto alla media dell'intera popolazione.

Recentemente, a causa dell'incremento dell'offerta di azzardo, si pensi in particolare alla diffusione del gioco on-line, e della quantità di persone direttamente e indirettamente coinvolte, il GAP si sta delineando nel nostro paese (e non soltanto) come una vera e propria emergenza sociale. In particolare, il gioco d'azzardo on-line, che permette di giocare ovunque e a qualsiasi ora, facilita la perdita della cognizione del tempo e rimuove qualsiasi ostacolo che un tempo poteva frenare il giocatore compulsivo. In questo modo si accelera la dipendenza e il gioco diviene ancor più facilmente una compulsione.

Come nel caso delle altre forme di dipendenza, si ipotizza l'esistenza di una predisposizione generata dall'interazione tra fattori biologici (deficit nei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali ecc.), genetici (fattori ereditari ecc.) e ambientali (ambiente familiare precoce, pressione sociale ecc.). Si ritiene che i soggetti predisposti che vengono in contatto con la sostanza o il comportamento possano sviluppare più facilmente un abuso e, in seguito, una dipendenza.

Alcune differenze individuali, come la ricerca di sensazioni intense e sempre nuove, la scarsa prudenza in situazioni di pericolo (di tipo fisico, sociale, legale e finanziario) e la tendenza ad affrontare situazioni sconosciute senza valutarne le possibili conseguenze, possono avere un ruolo importante e rappresentare dei fattori di rischio. Un individuo in possesso di tali caratteristiche tende a sviluppare una maggiore vulnerabilità verso comportamenti di gioco patologico, in cui le emozioni provate in caso di vincita o di perdita si combinano in modo tale da rinforzare e mantenere i comportamenti stessi. Si crea così una dipendenza psicofisiologica simile a quella indotta da sostanze stupefacenti e classificata tra i disturbi del controllo degli impulsi. Il giocatore abituale non è in grado di controllarsi e aumenta progressivamente le somme di denaro e il tempo destinati al gioco d'azzardo.

Esiste una componente neurochimica alla base del GAP e una affinità biologica con altre patologie psichiatriche come disturbi dell'umore, disturbi ossessivo-compulsivi e dipendenze patologiche. In particolare, è noto che in età adulta, le persone affette da *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) possono andare incontro, tra le altre cose, anche a GAP (oltre ad abuso di alcol e droghe, propensione al rischio, difficoltà finanziarie, lesioni fisiche dovute a incidenti, sviluppo di una personalità antisociale e comportamenti criminali).

Comprendere il ruolo dei fattori predisponenti e i meccanismi neurochimici che sostengono questo tipo di comportamenti è fondamentale per la prevenzione e per il trattamento della dipendenza da gioco d'azzardo.

Il trattamento di questa patologia richiede un intervento terapeutico strutturato, in cui ai colloqui individuali e alla partecipazione a gruppi psicoterapeutici si affianca una terapia di tipo psicofarmacologico. Tuttavia, non sono attualmente disponibili dei trattamenti farmacologici mirati e specificatamente approvati per la cura del GAP. Nella pratica clinica si ricorre attualmente all'utilizzo di antagonisti oppioidi (come naltrexone e nalmefene, utilizzati nelle tossicodipendenze e nelle dipendenze da alcol) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (come paroxetina e fluvoxamina, utilizzati come antidepressivi). Tuttavia solamente una parte dei soggetti trattati risponde positivamente al trattamento e non è chiaro quali fattori siano alla base della distinzione tra "responders" e "non-responders".

5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi

In generale, lo studio preclinico dei disturbi neuro-comportamentali richiede sia di sviluppare dei modelli sperimentali animali che riproducono la fisiopatologia di una certa patologia sia di mettere ulteriormente a punto dei test per valutare i sintomi tipici della patologia.

Per quanto riguarda lo sviluppo di un modello animale, è importante sottolineare che la scelta delle variabili indipendenti quando la fisiopatologia di un dato disturbo comportamentale è scarsamente compresa, è problematica. Tuttavia, l'aumento delle evidenze cliniche che caratterizza gli ultimi anni, fornisce ai ricercatori che lavorano nell'ambito della ricerca preclinica un maggior numero di informazioni per designare opportunamente la variabile indipendente. A tal proposito è importante porre l'accento sull'importanza della sinergia tra studi clinici, epidemiologici e ricerca di base. Questo approccio è, a nostro avviso, il più promettente, sia nella comprensione dei meccanismi fisiologici e patologici alla base di una malattia peculiare come il GAP, sia nello sviluppo di terapie efficaci.

Per quanto riguarda invece la messa a punto di test che consentano la caratterizzazione comportamentale del modello animale, con particolare riferimento a sintomi riconducibili ai disturbi degli impulsi e al GAP, il nostro gruppo vanta in questo senso una consolidata esperienza e tradizione. Nell'ambito delle nostre competenze rientra, infatti, la valutazione, in roditori di laboratorio, di profili di comportamento impulsività e propensione nei confronti dell'azzardo (*gambling*) mediante paradigmi operanti (Laviola et al., 2003 *Neurosci Biobehav Rev*; Adriani & Laviola, 2003 *Behav Neurosci*; Adriani et al., 2003 *Neurosci Biobehav Rev*; Adriani et al., 2004 *Psychopharmacology (Berl)*; Adriani & Laviola, 2006 *BMC Neurosci*; Adriani et al., 2007 *Neurotoxicol Teratol*; Adriani et al., 2009 *Neuroscience*; Adriani et al., 2010 *Int J Neuropsychopharmacol*; Adriani et al., 2010 *Neuropharmacology*; Koot, Zoratto et al., 2012 *Neuropharmacology*).

In particolare, l'impulsività viene misurata mediante l'*Intolerance-to-Delay (ID) task*. In questo test, il roditore di laboratorio interagisce con un pannello operante automatizzato, dotato di due fori muniti di fotocelle e controllato da un software dedicato. L'inserimento del muso in un foro determina il rilascio, in una apposita mangiatoia, di una ricompensa alimentare (aromatizzata al formaggio) piccola ma immediata mentre l'inserimento del muso nell'altro foro determina il rilascio della ricompensa alimentare più grande ma solo in seguito a un ritardo via via crescente (Thiebot et al., 1985 *Psychopharmacology (Berl)*; Evenden & Ryan, 1996, 1999 *Psychopharmacology (Berl)*; Bizot et al., 1999 *Psychopharmacology (Berl)*; Adriani & Laviola, 2003 *Behav Neurosci*; Adriani et al., 2003 *Neurosci Biobehav Rev*; Adriani et al., 2004 *Psychopharmacology (Berl)*; Adriani et al., 2007 *Neurotoxicol Teratol*; Adriani et al., 2010 *Neuropharmacology*). La propensione nei confronti dell'azzardo (*gambling*) viene invece misurata mediante il *Probabilistic-Delivery (PD) task*. Gli apparati sperimentali sono gli stessi appena descritti ma, in questo caso, l'inserimento del muso in un foro determina il rilascio di una ricompensa alimentare piccola ma certa mentre l'inserimento del muso nell'altro foro determina una ricompensa alimentare più grande ma il cui rilascio è subordinato a un livello di probabilità via via decrescente (Evenden, 1999 *Psychopharmacology (Berl)*; Mobini et al., 2000 *Psychopharmacology (Berl)*; Adriani & Laviola, 2006 *BMC Neurosci*; Adriani et al., 2009 *Neuroscience*; Adriani et al., 2010 *Int J Neuropsychopharmacol*; Koot, Zoratto et al., 2012 *Neuropharmacology*). I pannelli operanti sono dotati anche di una serie di stimoli luminosi che si accendono contestualmente al paradigma in corso e che agiscono da rinforzi secondari. In un certo modo questi apparati possono essere considerati un analogo delle *slot machine*, sempre più diffuse in bar, centri scommesse e pub.

I test utilizzati per quantificare, nei roditori di laboratorio, comportamenti quali impulsività e *gambling (ID task e PD task* rispettivamente) sono relativamente recenti e necessitano pertanto di essere ulteriormente caratterizzati da un punto di vista metodologico. A tale scopo, abbiamo recentemente studiato sia il ruolo di un parametro, chiamato "response time", nell'*ID task* (Adriani et al., 2010 *Neuropharmacology*), sia gli effetti della manipolazione di alcune impostazioni che caratterizzano questi test, quali durata del "time-out" post-ricompensa nell'*ID task* e durata della sessione giornaliera nell'*PD task* (Zoratto et al., 2012 *Synapse*).

Inoltre, una importante innovazione metodologica da noi recentemente adottata consiste nella possibilità di eseguire il *PD task* (test comportamentale utilizzato per misurare il temperamento di *gambling*) all'interno degli alloggiamenti in cui ciascun animale vive (*home-cage*). La letteratura attuale assegna molta rilevanza ai vantaggi derivanti da test comportamentali eseguiti direttamente all'interno dell'*home-cage*. Questo approccio permette infatti di ridurre le componenti di interferenza anche "stressanti" dovute al trasporto degli animali (dai luoghi di stabulazione a quelli di esecuzione dei test) e alla manipolazione da parte dello sperimentatore (negli individui adulti: Koot et al., 2009 *Behav Res Methods*; Adriani et al., 2012 *Psychology of Gambling: New Research*; negli individui adolescenti: Zoratto et al., 2013 *Neuropharmacology*).

Generalmente, i soggetti vengono lasciati interagire con i pannelli operanti per un ristretto lasso di tempo (meno di un'ora) ogni giorno. Un altro vantaggio derivante dal poter valutare il comportamento operante direttamente nella *home-cage* consiste nella disponibilità continua del pannello operante, sempre a disposizione dell'animale all'interno dell'alloggiamento. Ciò permette di ampliare il tempo di interazione con esso e anche di studiare le possibili ripercussioni sulla normale alternanza di sonno e veglia. Un apposito sistema di rilevazione a infrarossi controllato da un software dedicato ci permette infatti di studiare, direttamente negli ambienti di alloggiamento, l'attività locomotoria spontanea e i possibili disturbi del ritmo circadiano sonno/veglia. Infine si potrà verificare l'eventuale presenza di alterazioni nei profili di socialità e l'eventuale comparsa di eccessiva aggressività nei riguardi di altri individui. L'accesso illimitato a un pannello operante nell'ambiente di residenza presenta un'elevata analogia rispetto alla nuova opportunità rappresentata dal gioco *on-line*, che fornisce la possibilità di giocare d'azzardo in qualsiasi momento del giorno e della notte, per un tempo illimitato e direttamente dalla propria abitazione.

Ci proponiamo di investigare, tramite una serie di esperimenti dedicati, due modelli animali di disturbo del controllo degli impulsi, incentrati sul ruolo di alcuni fattori ritenuti cruciali:

1.1) le alterazioni di condizioni ambientali precoci durante la fase sensibile dello sviluppo ontogenetico (rapporto madre-

prole); 1.2) in alternativa, l'interazione tra una ridotta funzionalità del sistema serotoninergico e l'esposizione a una fonte di stress in età adulta;
2) le differenze individuali.

1.1) In un primo studio applicheremo una manipolazione neonatale in grado di indurre una riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in una fase precoce dello sviluppo, equiparabile alla prima infanzia. A tal fine verrà somministrata alla madre, per alcuni giorni durante l'allattamento, una dieta priva di triptofano, l'unico precursore del neurotrasmettitore serotonina. Questa deplezione verrà trasferita alla prole attraverso il latte materno. Inoltre, il comportamento materno verrà accuratamente monitorato essendo emerse da studi epidemiologici sul GAP indicazioni verso un ruolo facilitatore dell'eziopatogenesi dovuto a un rapporto madre-prole disturbato.

La caratterizzazione comportamentale della prole divenuta adolescente / adulta permetterà di verificare quali sintomi della patologia saranno stati riprodotti nel modello sperimentale (misurando profili comportamentali riferibili a gambling, impulsività, iperattività, compromissione dell'attenzione, propensione al rischio, ansia, sintomi depressivi, aggressività). Il ricorso a tecniche di risonanza magnetica (*MRI*) *in-vivo* potrà permettere inoltre di evidenziare possibili anomalie funzionali in specifiche aree cerebrali. Una serie di indagini neurochimiche e neurobiologiche condotte *ex-vivo* in specifiche aree cerebrali completeranno lo studio, fornendo informazioni sulle possibili alterazioni dei livelli di neurotrasmettitori (principalmente dopamina, serotonina e metaboliti) in funzione delle variabili sperimentali in fase precoce. La validazione di questo modello potrebbe fornire uno strumento prezioso per lo studio preclinico delle determinanti biologiche della patologia e per l'identificazione di eventuali approcci terapeutici.

1.2) Alternativamente, una analoga manipolazione, volta a indurre una riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale, potrà essere applicata nell'animale adulto in combinazione con l'esposizione a uno stress (di natura ovvero ambientale; sociale, somministrazione di corticosterone). Questo approccio permetterebbe quindi di accrescere la comprensione dell'interazione tra ridotta funzionalità del sistema serotoninergico (uno dei fattori biologici coinvolti nella fisiopatologia del *gambling* patologico) e l'esposizione a una fonte di stress. Per stress di tipo ambientale si intende l'esposizione dei soggetti a delle condizioni ambientali che variano in modo non prevedibile ("*unpredictable mild stress*"); lo stress sociale può essere modellizzato mediante incontri ripetuti dei soggetti con altri conspecifici e valutazione della gerarchia di dominanza-subordinazione che si viene a creare.

2) In un secondo studio ci focalizzeremo invece sulle differenze individuali. Animali sperimentali verranno confrontati con il paradigma comportamentale del *Probabilistic-Delivery (PD) task*. Otterremo una curva di distribuzione dei fenotipi, con una porzione centrale in cui si situeranno tutti gli individui caratterizzati da un profilo intermedio e, alle estremità, due code in cui si situeranno gli animali che spontaneamente presentano una forte attrazione o avversione nei confronti dell'azzardo. In questo modo isoleremo due sottopopolazioni, con profilo comportamentale *gambler* e *non-gambler*, che potranno essere anche studiate attraverso tecniche di risonanza magnetica *in-vivo* con la possibilità di evidenziare possibili anomalie morfologiche e funzionali in specifiche aree cerebrali. Appropriate indagini neurochimiche *ex-vivo* su campioni cerebrali permetteranno una completa caratterizzazione neurobiologica del modello.

Inoltre, in individui appartenenti alle due sottopopolazioni (*gambler* e *non-gambler*), sarà possibile valutare la capacità modulatoria sul comportamento ad opera di alcuni dei farmaci più utilizzati nella attuale pratica clinica. Tale studio sarà preceduto da un esperimento pilota volto a identificare il *range* di dosi efficace. A seguito del trattamento farmacologico, si valuteranno gli effetti sulla propensione all'azzardo, e inoltre eventuali variazioni neurobiologiche persistenti prodotte dal trattamento in specifiche aree cerebrali. Questo modello animale è suscettibile di fornire informazioni utili a monitorare le modulazioni neurobiologiche, anche a lungo termine, del trattamento farmacologico.

Il neurotrasmettitore dopamina (DA) è implicato in patologie quali psicosi e abuso di droghe; il neurotrasmettitore serotonina (5-HT) è invece coinvolto in varie patologie neuropsichiatriche tra cui depressione, ansia e disturbi nel controllo degli impulsi. A livello del proencefalo, DA e 5-HT svolgono un ruolo centrale nel controllo psicomotorio.

In un nostro studio recentemente condotto è emerso che un'alterazione di carattere ambientale durante una fase sensibile dello sviluppo, quale una ridotta disponibilità di serotonina cerebrale nella prole in allattamento (ottenibile somministrando alla madre una dieta priva di triptofano) dà luogo a alterazioni del fenotipo neurocomportamentale nell'individuo divenuto adulto, riferibili a stati d'ansia e a stati depressivi (Zoratto et al., 2011 *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; Zoratto et al., 2013 *Psyconeuroendocrinology*). Un altro studio del nostro gruppo ha evidenziato una compromissione importante nella capacità di *decision-making*, un aumento della propensione *gambling* e una dissociazione tra questi due comportamenti (Koot, Zoratto et al., 2012 *Neuropharmacology*).

Perciò, per quanto riguarda il primo studio, ipotizziamo che la riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in fase precoce dello sviluppo possa determinare modifiche neurobiologiche persistenti tali da comportare un disturbo nel controllo degli impulsi e una predisposizione nei confronti del *gambling*, determinando vulnerabilità alla patologia oggetto di studio. Inoltre, l'esperimento proposto permetterà di analizzare come l'ambiente di crescita individuale (in particolare il rapporto madre-prole), sia in grado di modulare tale predisposizione.

Per quanto riguarda invece il secondo studio, prevediamo di isolare una sottopopolazione di soggetti predisposti al comportamento di *gambling* e di mettere in luce, grazie alle tecniche di risonanza magnetica e alle indagini neurochimiche e neurobiologiche, quali meccanismi sottendono queste differenze individuali.

Ipotizziamo che questi studi possano avere un ampio rilievo a livello della comunità scientifica in quanto suscettibili di apportare nuove conoscenze nell'ambito dei meccanismi biologici alla base della regolazione del controllo degli impulsi. Inoltre, i risultati ottenuti potranno avere importanti ricadute a livello sociale, in quanto potranno contribuire a chiarire il ruolo dell'interazione tra fattori biologici e ambientali nella vulnerabilità allo sviluppo di un quadro patologico. In particolare, la possibilità di descrivere le determinanti biologiche riveste una notevole importanza in un'ottica di prevenzione e promozione della salute, soprattutto tra i giovani. La ricerca internazionale sul gioco d'azzardo dimostra chiaramente che i giovani al giorno d'oggi sono molto coinvolti in tale attività. Nel prendervi parte, i giovani sviluppano e mantengono pensieri irrazionali sul gioco d'azzardo, esponendosi al rischio di sviluppare gravi problemi di dipendenza.

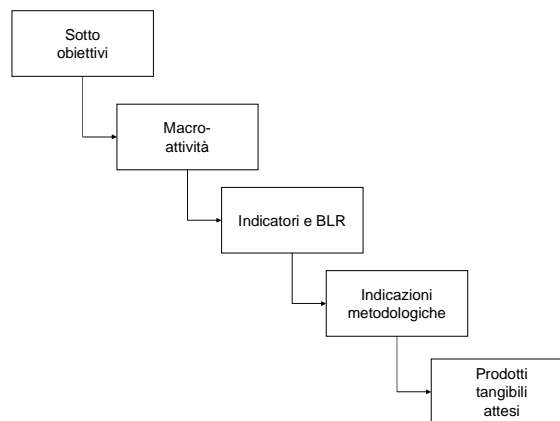
6

Sotto obiettivi specifici

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Approfondimento delle strategie da utilizzare negli esperimenti previsti (analisi della letteratura).
2. Analisi del ruolo delle alterazioni precoci conseguenti alla riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in una fase sensibile dello sviluppo ontogenetico. Caratterizzazione comportamentale e neurochimica, anche mediante tecniche di risonanza magnetica e di spettroscopia, della prole divenuta adolescente.
3. Identificazione di due sottopopolazioni, caratterizzate da profili comportamentali distinti, *gambler* e *non-gambler*, che saranno studiate attraverso tecniche di risonanza magnetica. Indagini neurochimiche su campioni cerebrali completeranno la caratterizzazione neurobiologica individuale.

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il framework logico sotto riportato.



Il *gambling* è un comportamento compiuto sotto la spinta della tentazione, generata da possibilità solitamente remote di forti gratificazioni, e contraddistinto da un forte azzardo per via del rischio molto concreto del verificarsi di eventi avversi. Il profilo di un soggetto *gambler* è composto, pertanto, da una elevata frequenza di azioni o scelte incaute, dovute da un lato a una elevata propensione al rischio e dall’altro a uno scarso o mancato intervento di un controllo inibitorio appropriato. Per propensione al rischio si intende un temperamento in cui la previsione di una conseguenza avversa è incapace di esercitare un rinforzo negativo, e anzi è suscettibile di fungere da rinforzo positivo, in quanto la percezione stessa del rischio può risultare stimolante per il soggetto (Laviola et al., 1999 *Neurosci Biobehav Rev*; Laviola et al., 2003 *Neurosci Biobehav Rev*; Adriani et al., 2011 *Curr Top Behav Neurosci*).

Nella nostra specie, come anche in molti altri mammiferi, la manifestazione dei suddetti comportamenti di *gambling* avviene tipicamente durante l’adolescenza in quanto sarebbe dovuta alle modificazioni che, durante lo sviluppo peripuberale, interessano i circuiti neurali responsabili della motivazione. In particolare, la ricerca di sensazioni forti (che si manifesta come attrazione verso stimoli intensi e sempre nuovi, propensione al rischio e impulsività) può essere dovuta a una maturazione progressiva e temporalmente diversificata dei sistemi neurochimici presenti nella corteccia prefrontale e nelle aree subcorticali del cervello degli adolescenti. Questi due sistemi promuovono, rispettivamente, da un lato il controllo inibitorio e dall’altro sia le pulsioni sia le abitudini dirette verso l’ottenimento di una gratificazione. Una relativa immaturità della corteccia prefrontale, rispetto alle aree subcorticali, potrebbe far sì che gli adolescenti siano più tentati da pulsioni forti e meno capaci di inibirle (Laviola et al., 1999 *Neurosci Biobehav Rev*; Laviola et al., 2003 *Neurosci Biobehav Rev*; Adriani & Laviola, 2004 *Behav Pharmacol*; Marco et al., 2011 *Neurosci Biobehav Rev*; Laviola & Marco, 2011 *Neurosci Biobehav Rev*, editoriale dello *Special Issue “Passing the knife edge in adolescence: brain pruning and specification of individual lines of development”* dedicato all’adolescenza e curato da G. Laviola e E. Marco).

Questo tipo di disinibizione può sviluppare, quantomeno in soggetti vulnerabili, abitudini devianti quali violenza antisociale, problemi di tossicodipendenza e *gambling* patologico. Il circuito che promuove la motivazione incentivante (circuito mesolimbico, che comprende lo striato ventrale o *nucleus accumbens*), va incontro a un riarrangiamento funzionale durante tutta l’adolescenza. I comportamenti impulsivi e azzardati, tipici degli adolescenti, potrebbero essere il risultato di un circuito mesolimbico relativamente iperattivo, che pertanto li spingerebbe verso stimoli appetitivi particolarmente salienti. Tuttavia, secondo altri riscontri, questo circuito sarebbe invece ipoattivo nel corso dello sviluppo adolescenziale. Di conseguenza, i tipici *gambler* potrebbero andare alla ricerca di stimoli particolarmente salienti (ricerca di sensazioni forti) allo scopo di ‘stimolare’ questo sistema. In entrambi i casi, sia l’iperattività sia l’ipoattività del circuito mesolimbico possono portare, durante l’adolescenza, ma anche in adulti in cui il controllo inibitorio sia scarso ovvero immaturo, a una specifica propensione per i comportamenti devianti e azzardati (Adriani et al., 2009 *Neuroscience*).

Un’alterazione del sistema serotoninergico potrebbe avere un ruolo funzionale nel determinare comportamenti di *gambling* così come, più in generale, l’impulsività. La risoluzione delle situazioni conflittuali, in cui entra in gioco un potenziale azzardo (che dovrebbe inibire una tentazione contingente, ovvero una abitudine consolidata), pone l’accento sulla necessità di un controllo cognitivo dei processi legati alla gratificazione e al rinforzo. Questi processi di autocontrollo avvengono in regioni specifiche della corteccia prefrontale, quali la corteccia prefrontale mediale, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbito frontale ventro-laterale (nota anche come corteccia orbito-ventrale). Tutte queste aree permettono all’individuo di ‘trattenersi’ dal compiere, d’istinto o d’abitudine, azioni o scelte di tipo impulsivo e fanno sì che i processi di rinforzo generino strategie comportamentali maggiormente adattative, le quali si cristallizzano poi in abitudini virtuose. L’ipoattività delle regioni prefrontali della corteccia farebbe quindi sì che i soggetti *gambler* siano meno capaci di trattenerli dall’agire d’impulso, sia dopo una tentazione contingente sia per una abitudine consolidata, e pertanto possano essere più inclini ad assumere rischi eccessivi.

Dalla complessità del quadro sopra descritto emerge la necessità di avvalersi delle potenzialità di indagine dei fattori biologici coinvolti resa disponibile dagli studi preclinici su modelli animali di questa patologia (Adriani & Laviola, 2006 *BMC Neurosci*; Adriani et al., 2009 *Neuroscience*; Adriani et al., 2010 *Int J Neuropsychopharmacol*; Koot, Zoratto et al., 2012 *Neuropharmacology*). Rispetto agli studi clinici, il vantaggio dei modelli sperimentali è quello di poter isolare il contributo di ogni potenziale fattore patogeno mantenendo costante l’interferenza di fattori esterni non facilmente controllabili in uno studio clinico. La piena comprensione dei meccanismi biologici alla base del comportamento di *gambling* rappresenta un primo passo indispensabile per la messa a punto di farmaci mirati e per la realizzazione di una prevenzione efficace.

8 Target (destinatari)

8.1 Target principale

Lo scopo principale del progetto proposto è quello di approfondire le conoscenze riguardanti il ruolo del sistema serotoninergico nella regolazione del comportamento di *gambling*. Inoltre importante è il ruolo del contesto ambientale durante una fase ontogenetica sensibile nel favorire la vulnerabilità nei confronti dello sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. Per raggiungere tali obiettivi ci si avvarrà dell'utilizzo di modelli sperimentali animali. La natura di ricerca di base del progetto fa sì che il destinatario principale delle conoscenze apportate sia la comunità scientifica nazionale e internazionale. Tuttavia, un aspetto rilevante delle attività condotte riguarderà la possibilità di trasferire le conoscenze acquisite dalla comunità scientifica di base agli operatori del settore più direttamente coinvolti sul territorio, sia in ambito terapeutico sia nell'ambito delle politiche giovanili per la prevenzione.

Qualora, come da ipotesi, si dovesse dimostrare che una manipolazione precoce è in grado di aumentare i rischi associati al consumo di sostanze, e che questi effetti avversi sono ascrivibili a meccanismi biologici direttamente misurabili, i risultati potrebbero indirizzare studi epidemiologici tramite i quali analizzare fenomeni analoghi nella nostra specie. Questo primo passo andrebbe anche a rispondere alla richiesta, proveniente dalla società, di aumentare il valore applicativo (traslazionale) delle conoscenze emerse in ambito scientifico.

8.2 Target secondario

In un'ottica di *governance*, cioè di coinvolgimento del privato cittadino nell'ambito della ricerca scientifica, prevediamo di massimizzare l'impegno di divulgare i risultati ottenuti nell'ambito del progetto.

9 Territorio ed ambienti di intervento

9.1 Aree geografiche coinvolte

Questo progetto prevede il coinvolgimento di altri gruppi di ricerca all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità (misure di risonanza magnetica ed esecuzione delle analisi ex-vivo).

10 Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

Aumento delle conoscenze riguardo i seguenti meccanismi e processi biologici:

(1) interazione tra eventi e contesti ambientali precoci nella strutturazione psicobiologica del sistema serotoninergico; (2) percorsi di sviluppo dei sistemi biologici sottostanti alla regolazione del controllo degli impulsi e della gratificazione; (3) identificazione di fattori psicobiologici precoci di rischio per lo sviluppo di comportamenti di ricerca del rischio, disturbi degli impulsi e GAP.

Le conoscenze precliniche apportate da questo progetto possiedono un potenziale valore traslazionale in grado di informare la ricerca clinica in ambito di terapia, diagnosi e prevenzione. In particolare, la dimostrazione che un ambiente precoce disagiato, durante fasi critiche dello sviluppo (come infanzia e adolescenza), si associ alla espressione di profili alterati del controllo degli impulsi può consentire lo sviluppo di approcci di intervento basati su un monitoraggio accurato delle prime fasi dell'esistenza; inoltre, l'acquisizione di maggiori conoscenze sui meccanismi e processi neurochimici coinvolti è suscettibile di promuovere lo sviluppo di bersagli diagnostici innovativi per l'identificazione di popolazioni di soggetti particolarmente sensibili.

Il raggiungimento degli obiettivi della ricerca può permettere lo sviluppo di approcci integrati di prevenzione e cura basati su strumenti psicodiagnostici, pedagogici e farmacologici. Il coinvolgimento del sistema serotoninergico nella regolazione del controllo degli impulsi rendono questo substrato psicobiologico un potenziale tramite in grado di aiutare la comprensione delle influenze ambientali da un punto di vista patogenetico (con possibili ricadute verso una aumentata vulnerabilità individuale all'offerta di sostanze psicotrope e di opportunità di azzardo).

**11 Sotto obiettivi e indicatori**

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso	Note
1	Approfondimento delle strategie da utilizzare negli esperimenti previsti (analisi della letteratura).	Analisi della letteratura preclinica.	Identificazione delle strategie ottimali da utilizzare nell'ambito del progetto.	Comunicazione (report iniziale) nel quale verranno descritte le metodologie da applicare durante lo studio.	
2	Analisi del ruolo delle alterazioni conseguenti alla riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in una fase sensibile dello sviluppo ontogenetico oppure in età adulta. Caratterizzazione comportamentale e neurochimica, anche mediante tecniche di risonanza magnetica.	Parametri comportamentali e neurobiologici in ratti adolescenti oppure adulti esposti a un trattamento che determina una deplezione dei livelli di serotonina cerebrale.	Modifiche in parametri comportamentali indicativi di disturbi nel controllo degli impulsi, e neurobiologici (<i>ex-vivo</i> : monoamine e/o espressione genica in aree cerebrali selezionate).	Risultati scientifici, comunicazione a convegni e pubblicazioni scientifiche.	
3	Identificazione di due sottopopolazioni, caratterizzate da profili comportamentali distinti, <i>gambler</i> e <i>non-gambler</i> : indagini attraverso tecniche di risonanza magnetica <i>in-vivo</i> ovvero neurochimiche su campioni cerebrali <i>ex-vivo</i> , per una completa caratterizzazione neurobiologica individuale.	Parametri comportamentali (paradigma comportamentale del <i>Probabilistic-Delivery task</i>) e neurobiologici in ratti adulti.	Anomalie morfologiche, funzionali e neurobiologiche in specifiche aree cerebrali nelle sottopopolazione dei <i>gambler</i> . Variazioni acute ovvero persistenti prodotte in specifiche aree cerebrali dal trattamento farmacologico.	Risultati scientifici, comunicazione a convegni e pubblicazioni scientifiche.	

12 Work package e metodi per singoli sotto obiettivi

N°	Sotto obiettivi	Work Package (pacchetti di attività)	Metodi
1	Approfondimento delle strategie da utilizzare negli esperimenti previsti (analisi della letteratura).	WP 1.1 Al fine di identificare le migliori strategie sperimentali, procederemo a un'analisi dettagliata della letteratura.	1.1 L'analisi della letteratura si avvarrà dell'utilizzo delle banche dati più note in ambito scientifico (<i>Pubmed</i> , <i>Web of Knowledge</i>). Il rapido reperimento dei lavori di riferimento è garantito dall'accesso alla biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità.
2	Analisi del ruolo delle alterazioni precoci conseguenti alla riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in una fase sensibile dello sviluppo ontogenetico. Caratterizzazione comportamentale e neurochimica, anche mediante tecniche di risonanza magnetica e di spettroscopia, della prole divenuta adolescente.	WP 2.1 Applicare una manipolazione in grado di indurre una riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale, in una fase precoce dello sviluppo neonatale ovvero in età adulta per poter successivamente identificare il ruolo di eventuali alterazioni nell'ambiente di crescita precoce.	2.1 A tal fine verrà somministrata alla madre, per alcuni giorni dopo il parto, una dieta priva di triptofano, l'unico precursore del neurotrasmettitore serotonina. Questa deplezione verrà trasferita alla prole attraverso il latte materno. Monitoraggio del comportamento materno durante i primi 15 giorni di vita della prole.
		WP 2.2 Determinare le conseguenze a breve o lungo termine delle suddette alterazioni serotonergiche attraverso la caratterizzazione comportamentale con particolare riferimento ai disturbi del controllo degli impulsi.	2.2 Ratti (adolescenti, esposti durante la fase precoce dello sviluppo a una deplezione di serotonina, oppure adulti) verranno analizzati tramite una serie di test comportamentali atti a evidenziare disturbi del controllo degli impulsi. Potranno essere misurati: <i>gambling</i> , impulsività, iperattività, compromissione dell'attenzione, propensione al rischio, ansia, sintomi depressivi, aggressività.
3	Identificazione di due sottopopolazioni, caratterizzate da profili comportamentali distinti, <i>gambler</i> e <i>non-gambler</i> , che saranno studiate attraverso tecniche di risonanza magnetica. Indagini neurochimiche su campioni cerebrali per una completa caratterizzazione neurobiologica individuale.	WP 3.1 Selezionare, sulla base delle differenze individuali, due sottopopolazioni di individui spontaneamente caratterizzati da una forte attrazione o da una forte avversione nei confronti del rischio.	3.1 Animali sperimentali verranno confrontati con un paradigma comportamentale operante che permette di quantificare la propensione al <i>gambling</i> (<i>Probabilistic-Delivery task</i>).
		WP 3.2 Identificare le differenze funzionali e neurobiologiche tra le due sottopopolazioni di <i>gambler</i> e <i>non-gambler</i> .	3.2 Il ricorso a tecniche di risonanza magnetica (<i>MRI</i>) ovvero di indagine <i>ex-vivo</i> permetterà di valutare la funzionalità di specifiche aree cerebrali.
		WP 3.3 Studiare la capacità modulatoria sul comportamento da parte di alcuni dei farmaci più utilizzati nella attuale pratica clinica per il trattamento del GAP.	3.3 Batteria di test comportamentali atti a evidenziare disturbi del controllo degli impulsi. Potranno essere misurati: <i>gambling</i> , impulsività, iperattività, compromissione dell'attenzione, propensione al rischio, ansia, sintomi depressivi, aggressività.

13 Risk Assessment e Risk Management

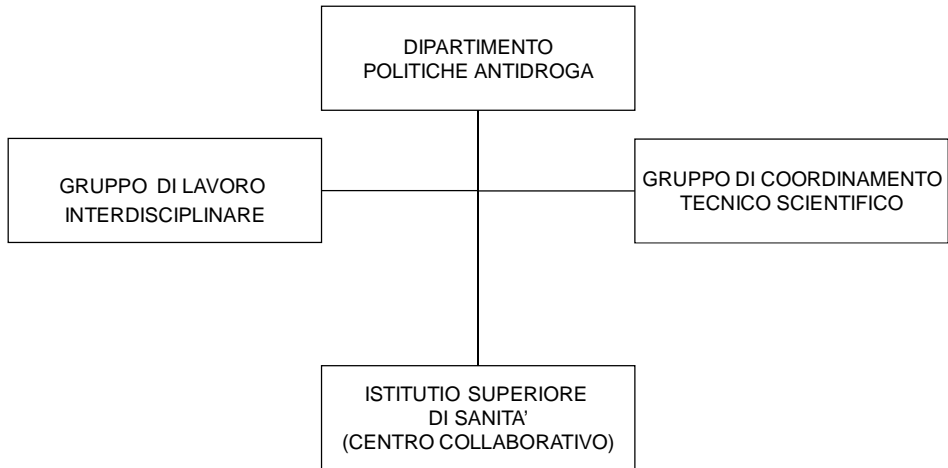
Elenco sintetico delle principali “Attività o condizioni critiche” alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

N°	Attività / Condizione critica	Descrizione del rischio / evento negativo possibile	Probabilità di evenienza del rischio (accadimento)	Gravità conseguenze in caso di accadimento (impatto sul progetto)	Azione preventiva prevista	Azione correttiva prevista
1	Applicare una manipolazione neonatale in grado di indurre una riduzione della disponibilità di serotonina cerebrale in una fase precoce dello sviluppo e monitorare il comportamento materno per poter successivamente identificare il ruolo di eventuali alterazioni nell'ambiente di crescita precoce (nel caso si decida di non studiare direttamente l'adulto).	Possibilità di osservare delle alterazioni significative del comportamento materno in seguito della somministrazione alle madri della dieta povera di triptofano. In tal caso potrebbe non essere chiaro se le alterazioni osservabili in adolescenza e in età adulta siano riconducibile al fattore biologico (ridotta disponibilità di serotonina durante una fase sensibile dello sviluppo) o al fattore ambientale (compromissione del rapporto madre-prole).	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Utilizzo di una dieta il cui contenuto di triptofano sia ridotto ma non completamente assente. Qualora dovesse comunque evidenziarsi un effetto sul comportamento materno, ciò permetterebbe comunque di analizzare l'interazione tra fattore biologico e ambiente.	Eventuale ripetizione di parte dello studio, includendo un ulteriore gruppo di controllo. In tale gruppo verrebbero indotte delle alterazioni del comportamento materno mediante altri tipi di procedure, e non si verificherebbe quindi la deplezione di serotonina cerebrale.
2	Negli individui appartenenti alla sottopopolazione dei <i>gambler</i> sarà anche valutata la capacità modulatoria sul comportamento da parte di alcuni dei farmaci più utilizzati nella attuale pratica clinica per il trattamento del GAP.	Solamente una parte dei soggetti appartenenti alla sottopopolazione dei <i>gambler</i> potrebbe rispondere al trattamento. Non esistono infatti studi preclinici che affrontino questo problema e dalle evidenze cliniche non è chiaro quali siano i fattori alla base della distinzione tra “ <i>responders</i> ” e “ <i>non-responders</i> ”.	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Utilizzare un campione sufficientemente ampio di soggetti sperimentali.	
3	Negli individui appartenenti alla sottopopolazione dei <i>gambler</i> sarà anche valutata la capacità modulatoria sul comportamento da parte di alcuni dei farmaci più utilizzati nella attuale pratica clinica per il trattamento del GAP.	La tecnica di <i>imaging</i> farmacologico a risonanza magnetica (<i>phMRI</i>) potrebbe rivelarsi non in grado di dare informazioni riguardo l'attivazione differenziale in specifiche aree cerebrali coinvolte.	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Utilizzare un campione sufficientemente ampio di soggetti sperimentali.	In alternativa, sostituzione della tecnica di <i>phMRI</i> con approcci di tipo genomico.



14 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto "GAMBLING".



15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti

Dipartimento Politiche Antidroga	Centro Collaborativo
Attività generali <ul style="list-style-type: none">▪ Coordinamento tecnico-scientifico generale del Progetto▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto▪ Mantenimento dei rapporti istituzionali con enti esterni ed internazionali▪ Analisi valutativa dei risultati raggiunti e della reportistica finanziaria▪ Supervisione e tutoring scientifico sulle attività di progetto (compresa l'analisi statistica dei dati)▪ Gestione operativa della comunicazione e dei media	Attività generali <ul style="list-style-type: none">▪ Coordinamento operativo del Progetto▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto▪ Mantenimento dei rapporti con le unità operative▪ Organizzazione degli incontri di coordinamento▪ Gestione delle collaborazioni tecnico-scientifiche finalizzate▪ Gestione amministrativa del Progetto
Attività specifiche di Progetto <ul style="list-style-type: none">▪ Progettazione e realizzazione delle pubblicazioni▪ Divulgazione dei risultati alle unità operative (ritorno informativo)	Attività specifiche di Progetto <ul style="list-style-type: none">▪ Esplicazione delle attività di ricerca e sperimentazione del Progetto per il raggiungimento degli obiettivi secondo i WP definiti▪ Stesura della reportistica tecnico-scientifica e finanziaria

16 Percorso Operativo**16.1 Articolazione in macro fasi e attività**

Data di inizio prevista: 01/01/2014

Durata totale prevista: 1 anno

Fine prevista delle attività 31/12/2014 (e comunque dopo 12 mesi dall'avvio delle attività)

Macro Fasi		Descrizione
Studio	WP1 Sotto obiettivo 1	Approfondimento delle strategie da utilizzare negli esperimenti previsti (analisi della letteratura).
	WP2	
	WP3	
	WP4	
	WP5	
Realizzazione	WP1 Sotto obiettivo 2	Sviluppo, tramite una serie di esperimenti dedicati, di due modelli animali di disturbo del controllo degli impulsi, incentrati sul ruolo di alcuni fattori ritenuti cruciali: 1) le alterazioni di condizioni ambientali precoci durante la fase sensibile dello sviluppo ontogenetico; 2) le differenze individuali.
	WP2 Sotto obiettivo 3	
	WP3	
	WP4	
	WP5	
Verifica	WP1 Presentazione risultati ottenuti	Presentazione dei risultati ottenuti a convegni internazionali (comunicazioni orali e/o poster) e pubblicazione su riviste scientifiche.
	WP2 Pubblicazione risultati ottenuti	
	WP3	
	WP4	
	WP5	

16.2 GANTT preventivo

N	Attività	Mesi														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Studio	WP1	Sotto obiettivo 1														
	WP5															
Realizzazione	WP1	Sotto obiettivo 2														
	WP2	Sotto obiettivo 3														
	WP3															
	WP4															
	WP5															
Verifica	WP1	Presentazione risultati ottenuti														
	WP2	Pubblicazione risultati ottenuti														
	WP5															
ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)		R= Report														
REPORT DI RISULTATO									RR1					RR2		RR3
RENDICONTAZIONE FINANZIARIA									RF1					RF2		RF3

16.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori predichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori predichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR3	A fine progetto	Report finale, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori predichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF3	A fine progetto	Rendicontazione finanziaria finale

17 Oneri e piano finanziario

Gli oneri finanziari previsti a carico della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga per sostenere le spese di realizzazione delle attività progettuali sono pari ad € 97.000,00 (novantasettemila/00 euro) e vengono così ripartiti:

BENI E SERVIZI (Inventariabili e di consumo)	€ 25.000,00
PERSONALE A CONTRATTO	€ 57.910,00
PUBBLICAZIONI E MATERIALI INFORMATIVI	€ 1.800,00
MISSIONI	€ 3.000,00
CONVEGNI	€ 2.500,00
SPESE DI SEGRETERIA e GESTIONE AMMINISTRATIVA FORFETTARIE (7% del finanziamento complessivo)	€ 6.790,00
TOTALE	€ 97.000,00