

## Istruzioni per l'uso EDIT-B®

Analisi del sangue a RNA per la diagnosi differenziale del disturbo bipolare e della depressione unipolare

Questo documento descrive in dettaglio il protocollo per l'utilizzo del test EDIT-B® ed è disponibile sulla piattaforma EDIT-B®.

Il test EDIT-B® non è un test di autodiagnosi.

Il test EDIT-B® non è un test diagnostico di accompagnamento (companion diagnostic).

Il test EDIT-B® è destinato esclusivamente a professionisti qualificati.

<u>Identificazione del dispositivo IVD</u>	<u>Fabbricante</u>
Nome prodotto: EDIT-B® Riferimento prodotto: 0100	ALCEDIAG Cap Gamma 1682 rue de la Valsiere 34790 GRABELS FRANCE Email: <a href="mailto:support.edit-b@alcediag-alcen.com">support.edit-b@alcediag-alcen.com</a> Site: <a href="https://www.alcediag-alcen.com">https://www.alcediag-alcen.com</a>

EDIT-B® è un dispositivo medico diagnostico in vitro marcato CE secondo la direttiva europea 98/79/CE.



Le IFU sono disponibili in tre lingue (FR, EN e IT) in formato elettronico.

## Indice

1. Descrizione del test.....	3
Uso previsto .....	3
Panoramica del test.....	3
2. Principi scientifici e tecnici del test .....	4
3. Condizioni d'uso.....	4
4. Precauzioni per l'uso.....	5
5. Limitazioni d'uso .....	5
6. Prelievo e conservazione dei campioni.....	5
7. Metodo di analisi del campione.....	6
8. Piattaforma EDIT-B® .....	6
9. Risultati del test EDIT-B® .....	6
Regole decisionali per i risultati del test EDIT-B® .....	6
Specifiche EDIT-B® .....	7
10. Performance del test EDIT-B® .....	7
11. Simboli .....	8
12. Avvertenze e limitazioni rilevanti .....	8
13. Abbreviazione.....	9
14. Riferimenti bibliografici.....	10

## 1. Descrizione del test

### *Usò previsto*

EDIT-B® è un dispositivo medico in vitro (IVD) qualitativo che consente la diagnosi differenziale tra disturbi bipolari e disturbi depressivi caratterizzati (depressione unipolare).

EDIT-B® combina la tecnologia di sequenziamento dell'RNA per misurare gli obiettivi di editing dell'RNA (da un pannello di biomarcatori nel sangue intero) e i dati dei singoli pazienti (età, sesso, trattamenti, consumo o dipendenze [tabacco, alcol]) [1].

La prescrizione di EDIT-B® è destinato esclusivamente ai medici autorizzati a formulare una diagnosi di malattie psichiatriche.

EDIT-B® fa parte del processo diagnostico dei disturbi dell'umore, in aggiunta ai metodi diagnostici abituali, come il DSM-V, i criteri dell'ICD-11 e le scale cliniche (MADRS, HDRS, BDI, ecc.) [2,3]. I risultati del test devono integrare le argomentazioni cliniche e comportamentali solitamente utilizzate dal medico per formulare la diagnosi definitiva.

EDIT-B® è destinato ad essere utilizzato su pazienti di età pari o superiore a 18 annimaschi o femmine, con un episodio attuale di depressivo maggiore (moderato o grave) e sottoposti a trattamento\* per tale depressione al momento del test.

*\*Secondo la classificazione ATC, si considerano cinque classi di trattamento: antiepilettici, antipsicotici, ansiolitici, ipnotici/sedativi e antidepressivi.*

### *Panoramica del test*

Da un campione di sangue prelevato in una provetta PAXgene® Blood RNA dai punti di prelievo abituali, vengono effettuate le analisi biologiche presso laboratori di biologia medica accreditati per il sequenziamento dell'RNA e approvati dalla società ALCEDIAG.

Il calcolo del punteggio viene poi effettuato da un software sviluppato da ALCEDIAG, che contiene moduli per il controllo di qualità e un algoritmo per determinare il risultato del paziente. L'algoritmo di calcolo del punteggio è ospitato su una piattaforma di tipo SaaS (Software as a Service), accessibile tramite il sito Web <http://edit-b.alcediag-alcen.com/>. La piattaforma offre un accesso dedicato ai laboratori di biologia medica (autorizzazione all'accesso gestita dalla società ALCEDIAG). È conforme agli standard europei di sicurezza, al GDPR (Regolamento generale sulla protezione dei dati) e di gestione dei dati sanitari. I processi di analisi e di calcolo degli algoritmi sono brevettati.

## 2. Principi scientifici e tecnici del test

La componente biologica del test **EDIT-B**<sup>®</sup> rientra in una sottocategoria specifica della biologia molecolare chiamata epigenetica. Mentre la genetica è lo studio dei geni e dell'ereditarietà, l'epigenetica si concentra su un aspetto complementare, in particolare su come i fattori ambientali attivano/disattivano o regolano i geni e influenzano l'espressione genica [4, 5]. I processi epigenetici sono reversibili e dinamici, in quanto si evolvono nel tempo. Sono influenzati da fattori ambientali, in senso lato (patologie, alimentazione, attività fisica, stress, farmaci, ecc.) [6, 7]. Pertanto, i biomarcatori epigenetici consentono un approccio dinamico alla diagnosi [8]tenendo conto delle condizioni dei pazienti, della potenziale progressione della malattia e dell'impatto del trattamento [9, 10].

L'editing dell'RNA è uno dei fenomeni epigenetici. Si tratta di un meccanismo fisiologico che si verifica in qualsiasi individuo e che è influenzato, tra l'altro, dalla patologia e/o dai farmaci [11-13]. Consiste nella sostituzione, in punti specifici dell'RNA, di un'adenosina con un'inosina, sotto l'azione specifica di enzimi [11, 14]. Diversi studi hanno dimostrato che l'editing dell'RNA è coinvolto in molte funzioni fisiologiche e può influenzare le proteine e i meccanismi di regolazione [4].

Uno dei processi più studiati che si verificano a livello dell'RNA è la deamminazione dell'adenosina ad inosina (A-to-I). È stato dimostrato che tale processo viene modificato in diversi disturbi neuropsichiatrici. In particolare, l'editing dell'RNA regola alcune funzioni sinaptiche attraverso un'alterazione della funzionalità di recettori chiave, con un impatto diretto sulla trasmissione sinaptica [15]. L'editing dell'RNA è un meccanismo che collega infiammazione e neuropsichiatria [11, 16-19], le alterazioni dell'editing dell'RNA associate ad alcune malattie mentali (come la depressione, la tendenza al suicidio, ecc.), ma anche ad alcune malattie infiammatorie [20] e ad alcuni tipi di cancro [21]. ALCEDIAG ha utilizzato il sequenziamento mirato dell'RNA su 8 geni selezionati attraverso diversi studi scientifici e clinici, combinato con l'intelligenza artificiale [46-50], per oggettivare e quantificare il meccanismo di editing dell'RNA e sviluppare uno strumento per la diagnosi differenziale della depressione unipolare e del disturbo bipolare [47].

## 3. Condizioni d'uso

**EDIT-B**<sup>®</sup> deve essere prescritto da un medico qualificato per identificare un episodio depressivo. La prescrizione medica deve riportare le informazioni generali sul paziente, le classi terapeutiche del trattamento assunto dal paziente ed eventuali consumi o dipendenze (tabacco/alcool).

I dettagli necessari da fornire al momento della prescrizione sono descritti nel manuale utente **EDIT-B**<sup>®</sup>.

Il test deve essere eseguito durante l'episodio depressivo, previo consulto medico.

**EDIT-B**<sup>®</sup> non è né un autotest né un test diagnostico di accompagnamento (companion diagnostic).

Come ausilio alla diagnosi, il risultato di **EDIT-B**<sup>®</sup> fornisce al medico dati supplementari sul paziente.

EDIT-B® viene eseguito secondo un metodo standardizzato che richiede la stretta osservanza delle procedure pre-analitiche, analitiche e post-analitiche, come descritto nel protocollo EDIT-B® fornito al laboratorio da ALCEDIAG. Per eseguire il test, i laboratori devono essere approvati da ALCEDIAG.

## 4. Precauzioni per l'uso

Precauzioni preanalitiche EDIT-B®:

- Il campione di sangue deve essere prelevato subito dopo la prescrizione (nei giorni successivi), per assicurarsi che il paziente sia ancora nello stesso stato di depressione.
- Il laboratorio deve rispettare le raccomandazioni preanalitiche e analitiche previste dal protocollo EDIT-B®.

Precauzioni per l'interpretazione dei risultati EDIT-B® per gli operatori sanitari:

- Un risultato che indica un profilo depressivo unipolare non esclude necessariamente la presenza di un disturbo bipolare. È obbligatorio formulare la diagnosi tenendo conto di tutti i fattori clinici e biologici relativi al paziente e mantenere un monitoraggio regolare del paziente.
- Un risultato che indica un profilo di disturbo bipolare non significa formalmente che il paziente ne sia affetto. È obbligatorio formulare la diagnosi tenendo conto di tutti i fattori clinici e biologici relativi al paziente e mantenere un monitoraggio regolare del paziente.
- In caso di discrepanza tra il risultato EDIT-B® e altri strumenti diagnostici (DSM-V, ICD-11, MADRS, HDRS, BDI, ecc.), è indispensabile fare riferimento alle conclusioni del medico curante.
- EDIT-B® non può sostituire la diagnosi clinica del medico prescrittore. Le cause di queste discrepanze possono essere di origine pre-analitica, analitica o post-analitica, dovute al mancato rispetto delle condizioni d'uso del test diagnostico e/o al mancato rispetto del protocollo e/o associate alle percentuali di falsi positivi e falsi negativi.

## 5. Limitazioni d'uso

EDIT-B® non è destinato ai profili di pazienti indicati di seguito:

- Paziente di età inferiore ai 18 anni;
- Paziente con sintomi maniacali;
- Paziente con controindicazione a sottoporsi a un esame del sangue.

## 6. Prelievo e conservazione dei campioni

EDIT-B® viene eseguito da un campione di sangue intero prelevato in una provetta PAXgene® Blood RNA da 2,5 ml.

Il prelievo di campioni di sangue può essere effettuato in qualsiasi momento della giornata.

Il campione deve essere agitato e conservato secondo le istruzioni per l'uso delle provette PAXgene®, ovvero:

- Il campione deve essere conservato preferibilmente a una temperatura di -20 °C o inferiore.
- Se il campione deve essere conservato a temperature inferiori a -20 °C, congelarle prima a -20 °C per almeno 24 ore, quindi trasferirlo in un congelatore a -70 °C o -80 °C.

## 7. Metodo di analisi del campione

Il protocollo di preparazione della libreria EDIT-B® viene fornito ai laboratori accreditati da ALCEDIAG per l'esecuzione dell' EDIT-B®.

Le Istruzioni per l'uso (IFU) dell' EDIT-B® sono destinate ai professionisti che eseguiranno il test.

EDIT-B® è destinato ad essere utilizzato con un dispositivo di estrazione automatica dell'RNA PAXgene®, seguito da un processo manuale fino alla fase di sequenziamento.

Il protocollo EDIT-B® è descritto nel manuale utente EDIT-B® disponibile sulla piattaforma EDIT-B® (<http://edit-b.alcediag-alcen.com/>).

## 8. Piattaforma EDIT-B®

L'accesso alla piattaforma EDIT-B® è consentito ai laboratori accreditati da Alcediag per l'utilizzo del test EDIT-B®.

## 9. Risultati del test EDIT-B®

Al termine dell'analisi EDIT-B®, un referto medico composto dai risultati forniti dal software viene fornito al laboratorio di biologia medica tramite la piattaforma EDIT-B®. Quest'ultimo convaliderà il referto e lo invierà al medico che ha effettuato la prescrizione.

I risultati sono presentati come risultati qualitativi (bipolare/unipolare/nessun risultato). Vedere le regole decisionali nel paragrafo successivo.

### *Regole decisionali per i risultati del test EDIT-B®*

EDIT-B® fornisce un aiuto al medico nella diagnosi di pazienti depressi bipolari o unipolari.

<u>Risultati</u>	<u>Descrizione</u>
------------------	--------------------

✓ Bipolare	Il profilo di editing dell'RNA misurato da <b>EDIT-B</b> <sup>®</sup> corrisponde al profilo di un paziente bipolare.
✓ Unipolare	Il profilo di editing dell'RNA misurato da <b>EDIT-B</b> <sup>®</sup> corrisponde a un profilo di paziente unipolare.
✓ Nessun risultato	I requisiti per l'esecuzione del test <b>EDIT-B</b> <sup>®</sup> non sono soddisfatti.

### Controllo qualità dell'acqua NTC (No Template Control)

Il controllo della qualità dell'acqua consente di rilevare potenziali contaminazioni o amplificazioni non specifiche nella cella a flusso in analisi.

### *Specifiche EDIT-B*<sup>®</sup>

Per fornire con successo un report di aiuto diagnostico, il test **EDIT-B**<sup>®</sup> deve soddisfare diversi criteri e specifiche di qualità. Questi criteri sono descritti nel Manuale **EDIT-B**<sup>®</sup>:

## 10. Performance del test **EDIT-B**<sup>®</sup>

Sono stati condotti due studi clinici prospettici per determinare le performance cliniche di **EDIT-B**<sup>®</sup>.

Tipo di campione: sangue intero raccolto con le provette PAXgene<sup>®</sup> Blood RNA

Prestazioni <b>EDIT-B</b> <sup>®</sup>	<u>Studio di validazione delle prestazioni cliniche*</u>
✓ Dimensione della popolazione	94
✓ Sensibilità (%)	85,7
✓ Specificità (%)	81,8

\* Studio clinico condotto con i centri psichiatrici svizzeri, Les Toises

## 11. Simboli

Fabbricante: ALCEDIAG, 1682 RUE DE LA VALSIERE, 34790 GRABELS, FRANCIA	
Conforme ai requisiti della direttiva 98/79/CE	
Dispositivo medico diagnostico IVD	
Riferimento catalogo: 0100	
Consultare le istruzioni per l'uso	

## 12. Avvertenze e limitazioni rilevanti

	<ul style="list-style-type: none"><li>• EDIT-B® non è destinato a pazienti con sintomi maniacali</li><li>• Questo test non è indicato per scopi diagnostici autonomi.</li><li>• Questo test è destinato all'uso durante un episodio depressivo maggiore (moderato o grave) confermato da un medico qualificato.</li><li>• Il prelievo di sangue deve essere effettuato durante l'episodio depressivo maggiore (moderato o grave)</li><li>• EDIT-B® è destinato ad essere eseguito da utenti professionali, come tecnici e medici che hanno una formazione in biologia molecolare</li></ul>
---	--

## 13. Abbreviazione

**ATC:** Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico Chimica

**BDI:** Inventario della depressione di Beck

**DSM-V:** Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quinta Edizione

**EN:** inglese

**FASTQ:** formato testuale per la memorizzazione di una sequenza biologica e dei relativi punteggi di qualità.

**GDPR:** Regolamento generale sulla protezione dei dati

**HDRS:** Scala di valutazione della depressione di Hamilton

**ICD-11:** Classificazione internazionale delle malattie undicesima revisione

**IFU:** Istruzioni per l'uso

**IT:** Italiano

**IVD:** Dispositivo diagnostico in vitro

**MADRS:** Scala di valutazione della depressione di Montgomery-Åsberg

**MAPQ:** MAPping Quality

**NTC:** No Template Control (controllo di qualità dell'acqua)

**Phred:** Punteggio di qualità per misurare la qualità dell'identificazione delle nucleobasi sequenziate

**RNA:** Acido RiboNucleico

## 14. Riferimenti bibliografici

1. Vismara, M., et al., *Peripheral Biomarkers in DSM-5 Anxiety Disorders: An Updated Overview*. *Brain Sci*, 2020. **10**(8).
2. Jentsch, M.C., et al., *Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses*. *Biomark Med*, 2015. **9**(3): p. 277-97.
3. Lin, E. and S.J. Tsai, *Epigenetics and Depression: An Update*. *Psychiatry Investig*, 2019. **16**(9): p. 654-661.
4. Garcia-Gimenez, J.L., et al., *Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory*. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017. **54**(7-8): p. 529-550.
5. Gatsiou, A., et al., *Adenosine-to-Inosine RNA Editing in Health and Disease*. *Antioxid Redox Signal*, 2018. **29**(9): p. 846-863.
6. Wang, Q., et al., *RNA Editing, ADAR1, and the Innate Immune Response*. *Genes (Basel)*, 2017. **8**(1).
7. Morabito, M.V. and R.B. Emeson, *RNA editing as a therapeutic target for CNS disorders*. *Neuropsychopharmacology*, 2009. **34**(1): p. 246.
8. Jeon, S.W. and Y.K. Kim, *Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications*. *J Neuroimmunol*, 2017. **313**: p. 92-98.
9. Asnis, G.M., et al., *IFN-induced depression: a role for NSAIDs*. *Psychopharmacol Bull*, 2003. **37**(3): p. 29-50.
10. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. *Biol Psychiatry*, 2010. **67**(5): p. 446-57.
11. Liu, H., et al., *Tumor-derived IFN triggers chronic pathway agonism and sensitivity to ADAR loss*. *Nat Med*, 2019. **25**(1): p. 95-102.
12. Rifai, M.A. and M.A. Sabouni, *Utilizing genomic polymorphisms to personalize hepatitis C therapies*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012. **17**(2): p. 198-203.
13. Yoshida, K., et al., *Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings*. *Neuropsychobiology*, 2005. **52**(2): p. 55-61.
14. Avila, M., et al., *Lyn kinase controls TLR4-dependent IKK and MAPK activation modulating the activity of TRAF-6/TAK-1 protein complex in mast cells*. *Innate Immun*, 2012. **18**(4): p. 648-60.
15. O'Neill, M.J., et al., *AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders*. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2004. **3**(3): p. 181-94.
16. Zhang, S.F., et al., *Comparison of cognitive impairments with lipid profiles and inflammatory biomarkers in unipolar and bipolar depression*. *J Psychiatr Res*, 2022. **150**: p. 300-306.
17. Wang, H., et al., *GAB2 regulates type 2 T helper cell differentiation in humans*. *Cytokine*, 2017. **96**: p. 234-237.
18. Reiman, E.M., et al., *GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers*. *Neuron*, 2007. **54**(5): p. 713-20.
19. Hu, Y., et al., *GAB2 rs2373115 variant contributes to Alzheimer's disease risk specifically in European population*. *J Neurol Sci*, 2017. **375**: p. 18-22.
20. Zhu, Z., et al., *Increased expression of PRKCB mRNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus*. *Ann Hum Genet*, 2018. **82**(4): p. 200-205.
21. Guo, X., et al., *Down-regulation of PRKCB1 expression in Han Chinese patients with subsyndromal symptomatic depression*. *J Psychiatr Res*, 2015. **69**: p. 1-6.
22. Costas, J., et al., *Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women*. *J Psychiatr Res*, 2010. **44**(11): p. 717-24.
23. Jacobsen, M., et al., *A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis*. *Nat Genet*, 2000. **26**(4): p. 495-9.
24. Colledge, M., et al., *Ubiquitination regulates PSD-95 degradation and AMPA receptor surface expression*. *Neuron*, 2003. **40**(3): p. 595-607.
25. Brown, V.K., et al., *Multiple components of the B cell antigen receptor complex associate with the protein tyrosine phosphatase, CD45*. *J Biol Chem*, 1994. **269**(25): p. 17238-44.
26. Tan, J., T. Town, and M. Mullan, *CD45 inhibits CD40L-induced microglial activation via negative regulation of the Src/p44/42 MAPK pathway*. *J Biol Chem*, 2000. **275**(47): p. 37224-31.
27. Aw, E., Y. Zhang, and M. Carroll, *Microglial responses to peripheral type 1 interferon*. *J Neuroinflammation*, 2020. **17**(1): p. 340.
28. Basterzi, A.D., et al., *Effects of venlafaxine and fluoxetine on lymphocyte subsets in patients with major depressive disorder: a flow cytometric analysis*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010. **34**(1): p. 70-5.
29. Yao, Z., et al., *Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor*. *Cytokine*, 1997. **9**(11): p. 794-800.
30. Beurel, E., L.E. Harrington, and R.S. Jope, *Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice*. *Biol Psychiatry*, 2013. **73**(7): p. 622-30.
31. Slyepchenko, A., et al., *T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: Proposal of an integrative model*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016. **64**: p. 83-100.
32. Rouillard, A.D., et al., *The harmonizome: a collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about*

genes and proteins. Database (Oxford), 2016. **2016**.

33. Chen, Y., et al., Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. *Psychiatry Res*, 2011. **188**(2): p. 224-30.
34. Yang, H., et al., Knockdown of zinc finger protein 267 suppresses diffuse large B-cell lymphoma progression, metastasis, and cancer stem cell properties. *Bioengineered*, 2022. **13**(1): p. 1686-1701.
35. Schnabl, B., et al., Increased expression of zinc finger protein 267 in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011. **4**(7): p. 661-6.
36. Schnabl, B., et al., Zinc finger protein 267 is up-regulated during the activation process of human hepatic stellate cells and functions as a negative transcriptional regulator of MMP-10. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005. **335**(1): p. 87-96.
37. Schnabl, B., et al., Zinc finger protein 267 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes tumor cell proliferation and migration. *Exp Mol Pathol*, 2011. **91**(3): p. 695-701.
38. Patel, S., et al., Characterization of Human Genes Modulated by *Porphyromonas gingivalis* Highlights the Ribosome, Hypothalamus, and Cholinergic Neurons. *Front Immunol*, 2021. **12**: p. 646259.
39. Bahado-Singh, R.O., et al., Artificial intelligence and placental DNA methylation: newborn prediction and molecular mechanisms of autism in preterm children. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021: p. 1-10.
40. Hirschfeld, R.M., et al., Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract*, 2005. **18**(4): p. 233-9.
41. Fried, E.I., The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord*, 2017. **208**: p. 191-197.
42. Salvetat, N., et al., A game changer for bipolar disorder diagnosis using RNA editing-based biomarkers. *Transl Psychiatry*, 2022. **12**(1): p. 182.
43. Schwarz, E., et al., Identification of a blood-based biological signature in subjects with psychiatric disorders prior to clinical manifestation. *World J Biol Psychiatry*, 2012. **13**(8): p. 627-32.
44. Ren, J., et al., Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 2017. **86**: p. 17-24.
45. Kittel-Schneider, S., et al., Proteomic Profiling as a Diagnostic Biomarker for Discriminating Between Bipolar and Unipolar Depression. *Front Psychiatry*, 2020. **11**: p. 189.
46. Bai, Y.M., et al., A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder. *J Neuroinflammation*, 2020. **17**(1): p. 42.
47. Sayana, P., et al., A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatry Res*, 2017. **92**: p. 160-182.
48. Wollenhaupt-Aguilar, B., et al., Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: A machine learning approach. *Aust N Z J Psychiatry*, 2020. **54**(4): p. 393-401.
49. Rajagopalan, A., et al., Digital Platforms in the Assessment and Monitoring of Patients with Bipolar Disorder. *Brain Sci*, 2017. **7**(11).
50. Stanislaus, S., et al., Smartphone-based activity measurements in patients with newly diagnosed bipolar disorder, unaffected relatives and control individuals. *Int J Bipolar Disord*, 2020. **8**(1): p. 32.
51. Dargel, A.A., et al., Toi Meme, a Mobile Health Platform for Measuring Bipolar Illness Activity: Protocol for a Feasibility Study. *JMIR Res Protoc*, 2020. **9**(8): p. e18818.
52. Frye, M.A., et al., Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders. *Transl Psychiatry*, 2015. **5**: p. e689.
53. Nurnberger, J.I., Jr., et al., Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(6): p. 657-64.
54. Kato, T., Whole genome/exome sequencing in mood and psychotic disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015. **69**(2): p. 65-76.
55. Gatt, J.M., et al., Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res*, 2015. **60**: p. 1-13.
56. Lee, S.Y., et al., Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 1131.
57. Wang, Z., et al., miRNA-206 and BDNF genes interacted in bipolar I disorder. *J Affect Disord*, 2014. **162**: p. 116-9.
58. Liebers, D.T., et al., Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. *Psychol Med*, 2021. **51**(9): p. 1451-1458.
59. Polyakova, M., et al., BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*, 2015. **174**: p. 432-40.
60. Idemoto, K., et al., Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2021. **134**: p. 48-56.
61. Stamm, S., et al., The activity of the serotonin receptor 2C is regulated by alternative splicing. *Hum Genet*, 2017. **136**(9): p. 1079-1091.

Fine del document