



*Vulnerabilità e gioco d'azzardo patologico:
tra geni e ambiente*

Martino Belvederi Murri

Luca Proietti

Clinica Psichiatrica, Università degli Studi di Genova

Dal passato...

Gambling was first described **more than 6000 years ago in ancient Egypt** and was also popular in the ancient civilizations of **China, Babylon, and India.**

In Greek mythology the gods Zeus, Poseidon, and Hades **divided the universe by casting dice**, and descriptions of gaming can also be found in the Old Testament and the Koran.



The **first private lottery was founded in Florence in 1530**, and gambling subsequently became a lucrative business in Europe.

In **England the first law prohibiting gambling was enacted in 1661 to prevent members of the lower classes from ruining their lives**, and advertisements in magazines warned of the dangers of gambling in the first half of the 19th Century.

Ad oggi...

Disturbi Correlati a Sostanze e Disturbi da Addiction Disturbi non correlati a sostanze

Disturbo da gioco d'azzardo

A. comportamento da gioco d'azzardo problematico ricorrente e persistente che porta a disagio o compromissione clinicamente significativi

4 (o più) delle seguenti entro 12 mesi:

1. Ha bisogno di quantità **crescenti di denaro** per ottenere **l'eccitazione desiderata.**
2. E' **irritabile** o **irrequieto** se **tenta di ridurre** o interrompere il gioco d'azzardo.
3. Ha effettuato ripetuti sforzi infruttuosi per controllare, ridurre o interrompere il gioco d'azzardo.
4. E' spesso **preoccupato per il gioco d'azzardo** (pensieri persistenti di **rivivere esperienze** passate del gioco d'azzardo, analizzare gli **ostacoli** e **pianificare** la prossima avventura, pensare ai modi di **ottenere denaro**).
5. Spesso gioca quando si **sente in difficoltà** (per esempio, assenza di speranza, in colpa, ansioso, depresso).
6. Dopo aver perso del denaro al gioco, spesso torna un'altra volta per ritentare («**rincorrere**» **le proprie perdite**).
7. **Mente** per occultare l'entità del coinvolgimento nel gioco d'azzardo.
8. Ha messo a repentaglio o ha perso una **relazione significativa, il lavoro, lo studio o un'opportunità di carriera**
9. Conta **sugli altri** per procurare il denaro necessario a risollevere situazioni finanziarie disperate causate del gioco d'azzardo.

DSM 5, APA, 2013

PG is recognized not only as an impulse control disorder but also as a “**drugless**” **Substance Use (SU) disorder** or “**behavioral addiction.**” several core symptoms of PG may overlap with some characteristics of SU disorders, such as **cravings, withdrawal symptoms, tolerance, and relapse.**



Drugless Substance use disorder

“Because gambling disorder may be considered an addiction in its **pure form**, i.e., **without** the influence of a **drug of abuse**, investigation of addiction-related brain structure changes and therefore neural signatures of addiction is possible.”

Quester & Romanczuk-Seiferth, 2015

neuroimaging, neuropsicologia, neurobiologia e genetica suggeriscono che questo disturbo condivide numerosi aspetti con I disturbi da SU .



Previous studies have proposed that slot machines and other **electronic gaming** machines are the “**crack cocaine**” of gambling with the highest addictive potential

Considerato unanimemente disturbo «bio-psico-sociale», che implica cioè interazioni genetiche, neurobiologiche, comportamentali e sociali.

Comorbidità psichiatriche

*“Gambling disorders are highly comorbid with other psychiatric disorders.
The strongest evidence base relates to substance use disorders.”*

Prevalenza

Concomitanti disturbi dell'umore 23.1%, **MDD** nel **29.9%**, D. d'ansia 17.6%, **ADHD** **9.3%**, disturbo dell'adattamento 9.2%, D. Bipolare 8.8% e DOC 8.2%.

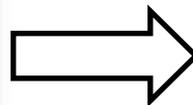
D. d'ansia generalizzata 14.4%, D. da attacchi di panico 13.7%, PTSD 12.3%,

Dipendenza da nicotina 56.4%, D. da uso di Alcool 21.2%, dipendenza da alcool 15.2%, fobie sociali 14.9%, Uso di cannabis 11.5%,

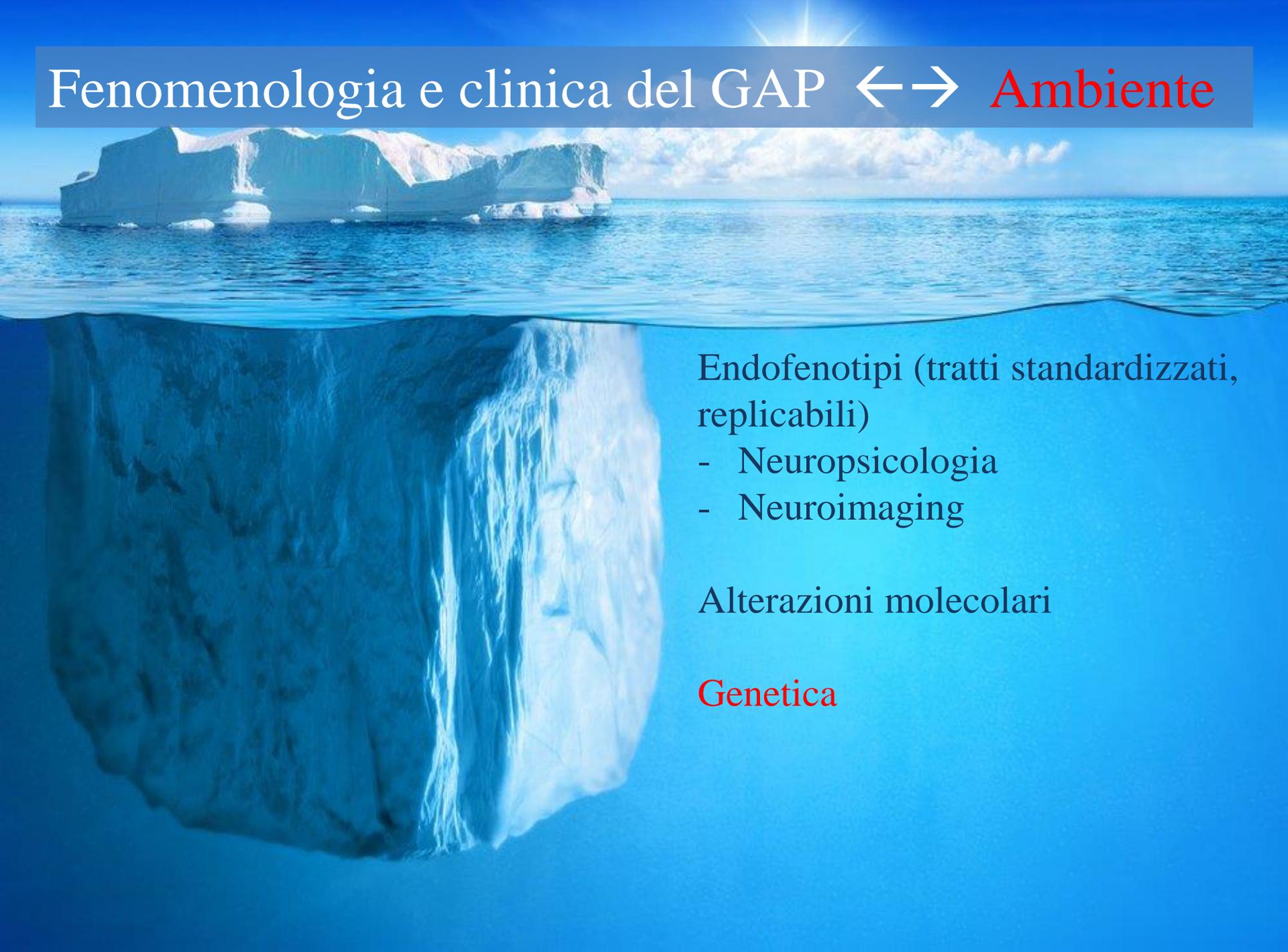
Lifetime MDD 70.0%, D. da uso di Alcool 50.0% Sostanze 10.0%, D asse I: 75.5%.

Relazione temporale (NCS-R study e altri)

- The onset of pathological gambling preceded the comorbid disorder 24% of the time, whereas **pathological gambling followed the comorbid disorder 74% of the time**
- Mood and anxiety disorders predicted the onset of gambling
- **Gambling more often predicted substance use disorders than vice versa**



Fenomenologia e clinica del GAP \leftrightarrow Ambiente

An iceberg floating in the ocean, with a small portion above the water and a much larger portion submerged. The background shows a bright sun over a blue sky and sea.

Endofenotipi (tratti standardizzati, replicabili)

- Neuropsicologia
- Neuroimaging

Alterazioni molecolari

Genetica

Principali test neuropsicologici

Test	Reference	Description	Executive function
Stop-Signal Task	Logan et al. (1984) ¹¹³	Go trials: when an airplane appears on the screen, subjects must react as quickly as possible by pressing a right button (airplane flying to the right) or left button (airplane flying to the left). Stop trials: when an auditory stop signal is also presented, subjects are expected to inhibit their responses.	Response inhibition
Circle-Tracing Task	Bachorowski & Newman (1990) ¹¹⁴	Subjects are required to trace a printed circle continuously with the dominant pointer finger. Subject must trace the circle once with neutral tracing instructions and three times with the instructions to trace the circle as slowly as possible.	Response inhibition
Stroop Test	Stroop (1935) ¹¹⁵ Golden et al. (1978) ¹¹⁶	Three cards are presented: on the first card, color words are printed in black; subjects have to name the words as quickly as possible. The second card consists of colored rectangles; subjects are requested to name the color. The last card consists of color words that are printed in an ink color differing from the color named by the word; subjects are requested to name the color of the ink and to ignore the named color.	Response inhibition

Table 1. Main Neuropsychological Tests: Description and Assessed Function (*Continued*)

Test	Reference	Description	Executive function
Delay-Discounting Task	Green et al. (1994) ¹²⁶ Kirby et al. (1999) ¹²⁷	Delay discounting is a decrease in the subjective value of a reinforcement (e.g., money, drugs) as a function of time to its delivery. Choosing smaller, yet more immediate, rewards over larger, but delayed, rewards is considered an indication of impulsiveness.	Decision making
Go/No-Go Task	Newman et al. (1985) ¹²⁸	Subjects must respond (Go stimuli) or withhold (No-Go stimuli) their responses in respect to particular cues.	Decision making Response inhibition
Card-Playing Task	Newman et al. (1987) ¹²⁹	At the onset of test, subjects receive an amount of money. For each trial the back of a card first appears, and subjects may choose to discontinue the game and keep the winnings. After each card is played, an experimenter adds or subtracts money from the subject's total stakes, depending on whether the subject won or lost.	Decision making

Neuropsicologia del Gambler

Fondamentale ruolo delle **funzioni esecutive**

→ Preferenza di minore ricompensa immediata rispetto a ricompensa maggiore a distanza di tempo (*Delay-Discounting Task*)

Minore rallentamento dei tempi di risposta (*Card-Playing Task*)

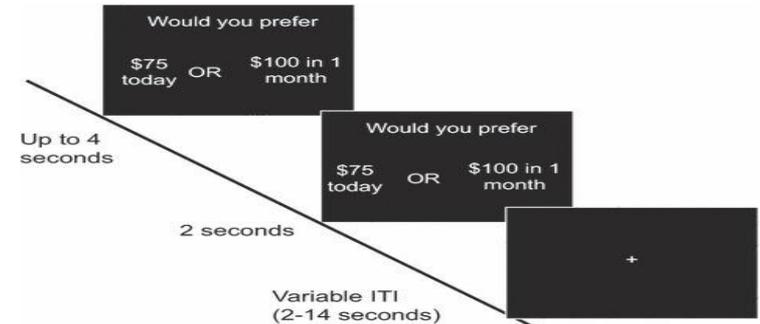
→ **Minore sensibilità alle perdite**

Difficoltà di inibizione di una risposta automatica (*Go/No-Go Task*)

→ incapacità a **resistere** a comportamenti **ripetitivi** e **maladattativi**, **nonostante conseguenze future avverse**, analogamente ai **drug-users**.

→ **Impulsività/compulsività**

Alterazioni nell' **Inibizione di risposte inappropriate**, della **soppressione di stimoli interferenti** (*Stroop Color-Word Test*, *Stop-Signal Task*, *the Circle-Tracing Task*), della **Flessibilità cognitiva** (*Wisconsin Card-Sorting Test*) e della **Pianificazione** (*Tower of London*).



Decision Making nel GAP

Effettuare una scelta valutando **pro e contro** e **conseguenze a lungo termine**.

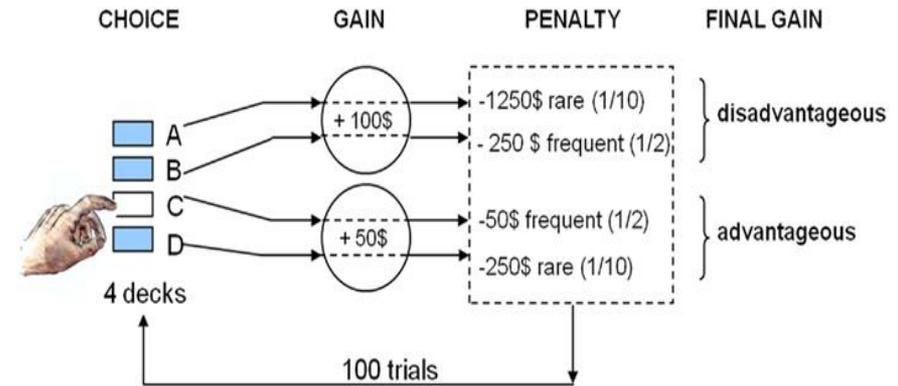
Preferenza per i mazzi di carte che presentano ricompense più ingenti ma più svantaggiosi

→ **“Myopia for the future”** le scelte sono guidate dal potenziale guadagno (ricompensa più grande) non ponderando **gli svantaggi a lungo termine**

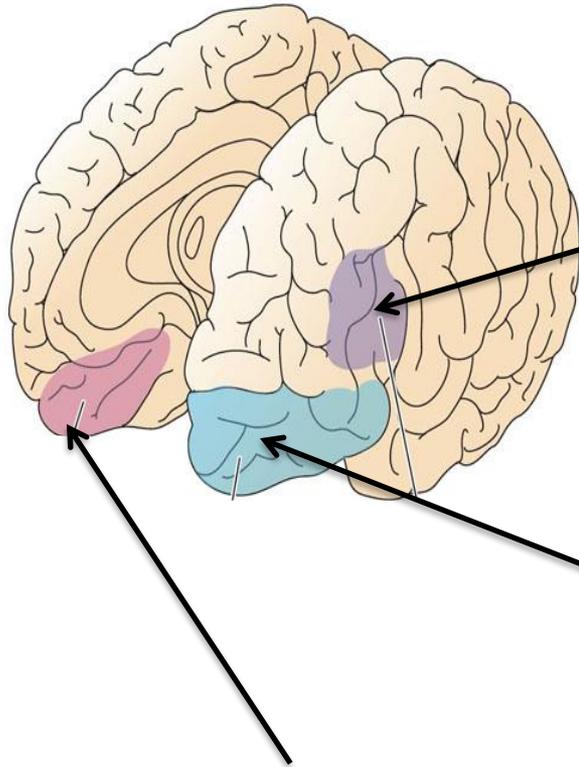
Perseverare con scelte ad alto rischio anche dopo una perdita, nel tentativo di recuperare
→ **“Chasing losses”** “that is, trying to get back money that was lost before”

Profilo più simile ai **disturbi SU**, anche per **entità dei deficit** piuttosto che ai disturbo da controllo degli impulsi (**ICD**).

Iowa Gambling Test (IGT).



Neurobiologia del gambling: cortecce Prefrontali



Dorsolaterale (DLPFC)

Proietta alla **testa dorsolaterale** del **Caudato**, coinvolta nelle **Funzioni Esecutive (FE)**: **fluenza verbale**, **pianificazione**, il **focus attentivo** (flessibilità cognitiva), la **progettazione**, **l'inibizione della risposta**, la memoria di lavoro, le **competenze organizzative** e il pensiero astratto.

Lesioni provocano la **S. Dorsolaterale o delle funzioni esecutive**: deficit di pianificazione, attenzione e iniziativa, minore reattività emotiva

Orbitofrontale (OFC)

Proietta al n. **caudato ventromediale** ed è coinvolta in **comportamenti socialmente appropriati**.

Lesioni provocano la **Sindrome Orbito-Frontale o Sindrome Disinibita** : disinibizione, impulsività, comportamento antisociale e deficit attentivo con iperattività.

Ventromediale (VMPFC)

Con la corteccia anteriore cingolata (**ACC**) proietta al **N. Accumbens**, coinvolta nei fenomeni **motivazionali**

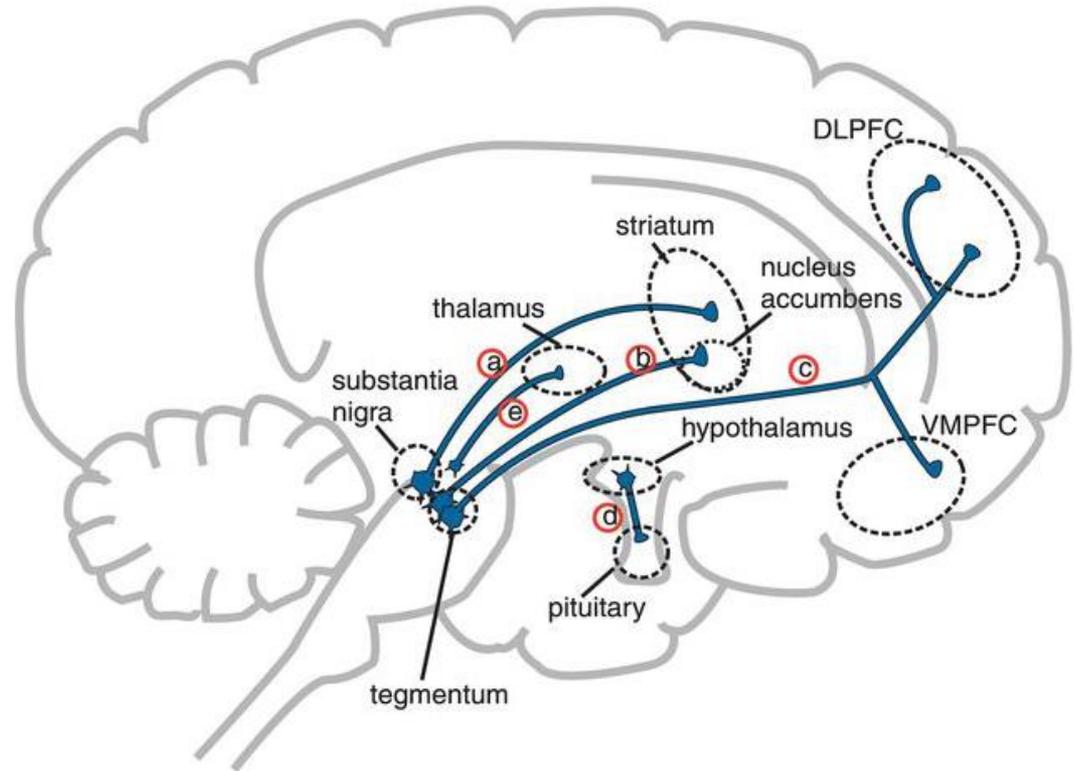
Lesioni provocano **Sindrome mediale/cingolata o Sindrome apatica**: apatia, abulia, diminuzione dell'interazione sociale e inerzia psicomotoria

Neurobiologia del gambling: Vie dopaminergiche

... il ruolo chiave del **sistema dopaminergico** nel **GAP** (Hodgins et al., Lancet, 2011)

Stazioni principali:

1. **Ventral Tegmental Area (VTA)**
2. **Nucleus Accumbens (NAC) / striato ventrale**



Mesolimbica (B) VTA → NAC, **amigdala**, **ippocampo**, area del setto. Fenomeni di **motivazione**, **ricompensa**, euforia da sostanze.

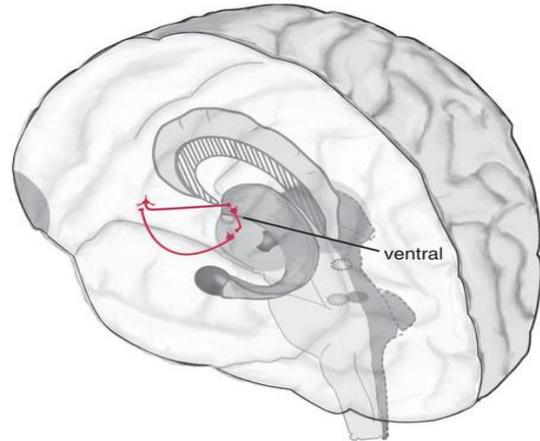
Mesocorticale (C) VTA → PFC. Influenza le funzioni cognitive esecutive (**DLPFC**) e la **sfera affettiva**. (**VMPFC**).

Nigrostriatale (A) S. nera → **gangli della base** (striato dorsale). Regolazione del movimento

Impulsività o compulsività: la prospettiva neurobiologica

Impulsività e compulsività sono sintomi che derivano dall'incapacità del cervello "di dire no". Impulsività → incapacità di fermare l'inizio di un'azione. Compulsività → incapacità di terminare un'azione in atto.

Impulsivity and Reward

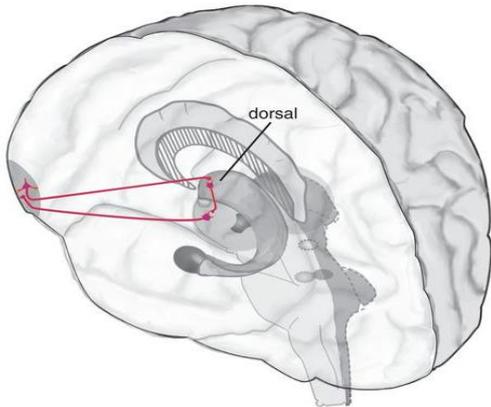


Circuito della motivazione / reward

N. Accumbens → Talamo → VMPFC → N. Accumbens

impulsività: inadeguata inibizione Top-Down della VMPFC o eccessiva attività del NAC (Bottom-Up).

Compulsivity and Motor Response Inhibition



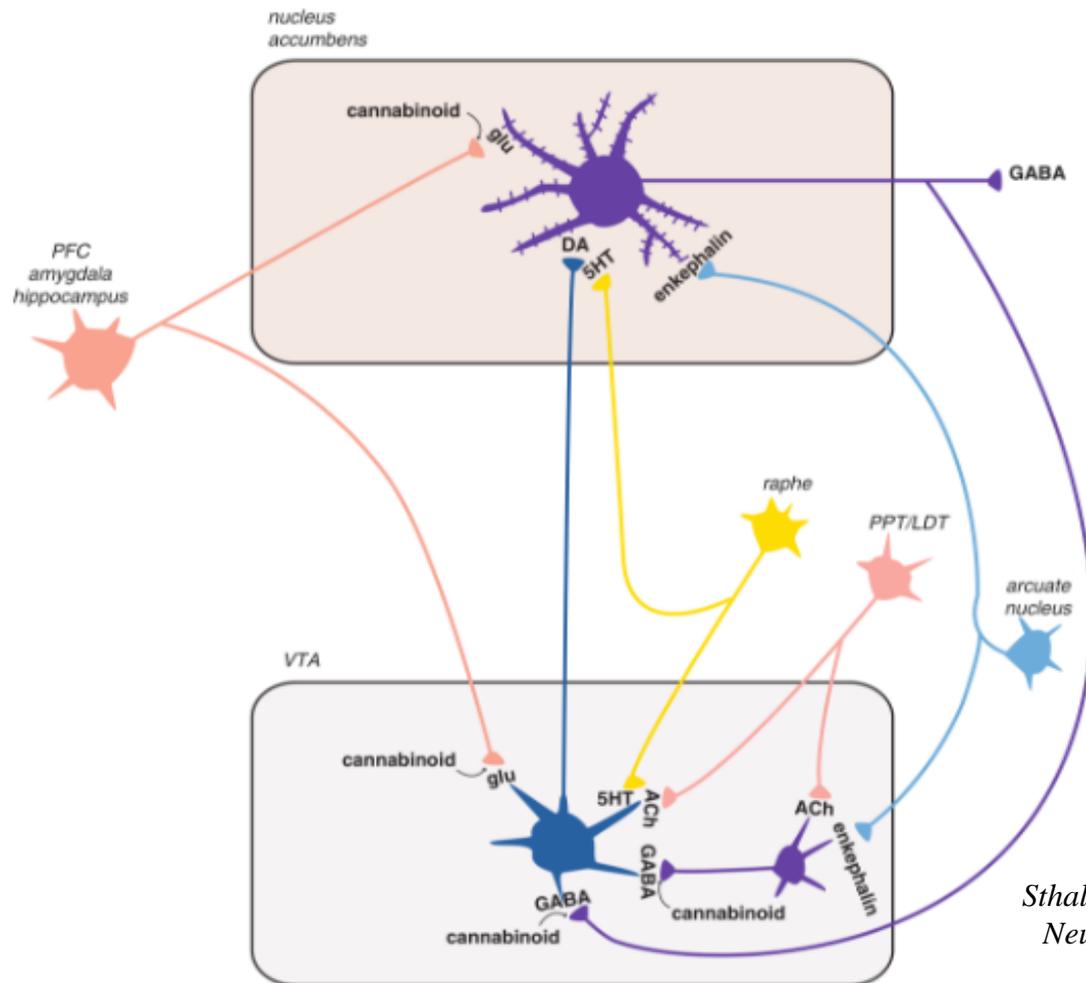
Mantenimento risposta motoria/comportamentale

N. Caudato + Putamen → Talamo → OFC → Caudato + Putamen

Compulsività: inadeguata inibizione Top-Down della OFC o eccessiva attività dello striato Dorsale (Bottom-Up).

Regolazione del S. mesolimbico del Reward

Il Sistema dopaminergico Meso-Limbico via finale del reward e del rinforzo. Stimoli **piacevoli** inducono il **rilascio di DA** nel **NAC**. Sostanze da abuso e comportamenti come il Gambling, provocano un "**picco artificiale**" di **DA**, spesso più ingente e rapido rispetto allo stimolo naturale. Modulazione del circuito da parte di **serotonina, endorfine, anandamide, acetilcolina** (nicotina)



Dall'impulso alla compulsione

Un'alta **impulsività** predispone allo sviluppo di **compulsioni** e persistenza nei comportamenti appresi.

Compulsioni come perseverazione maladattiva del comportamento.

Molti comportamenti come l'uso di droghe e il gioco d'azzardo iniziano come **impulsi**.

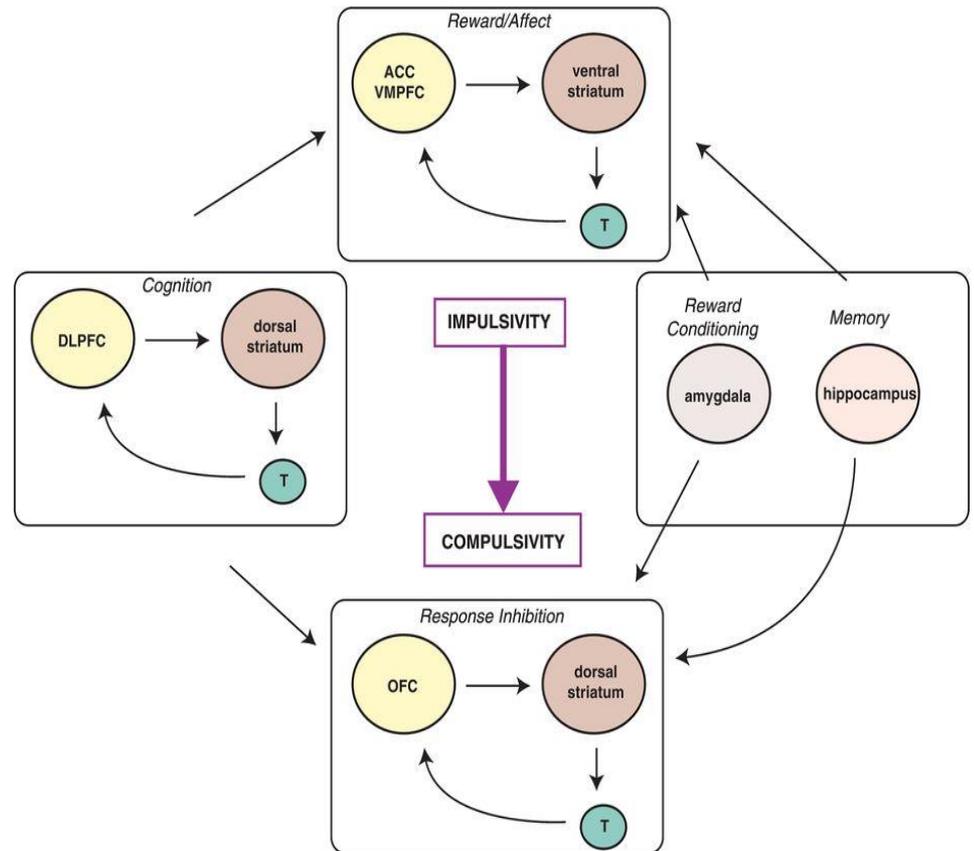
Con il tempo l'individuo passa dal **cercare piacere** al cercare **sollievo dai fastidiosi sintomi** → **compulsioni**

Meccanismi di neuroplasticità

impulsività (sistema **ventrale**)



compulsività (sistema **dorsale**)



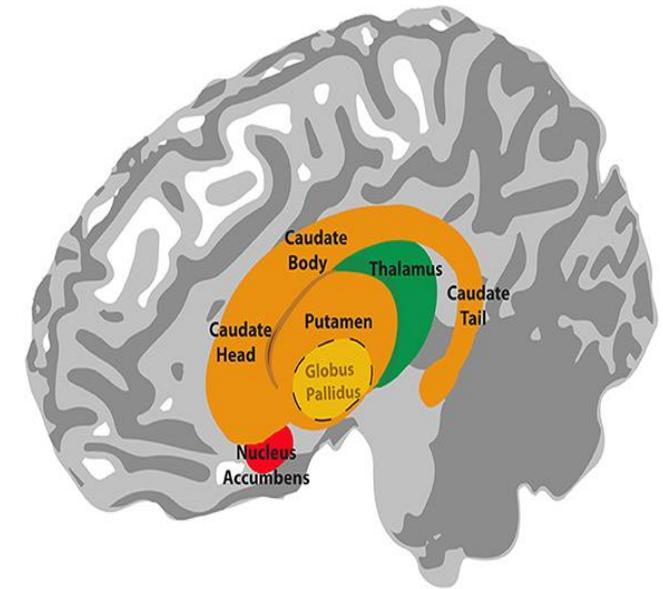
Gambling e neuroimaging

Volontari Sani

Vincite: fenomeno del reward, attivazione OFC, dello Striato, del NAC.

Aspettativa di ricompense monetarie a partire da stimoli ambientali, NAC e Caudato elaborazione cognitiva e decision making associati al reward : attivazione della PFC e dei circuiti premotori.

Perdita: deattivazione NAC e putamen



Gambler

Vincite

↑ attivazione NAC se vincita monetaria concreta

↓ attivazione NAC e putamen quando **la ricompensa è astratta (numeri, punti) o non monetaria (stimoli erotici o di rilevanza personale)**

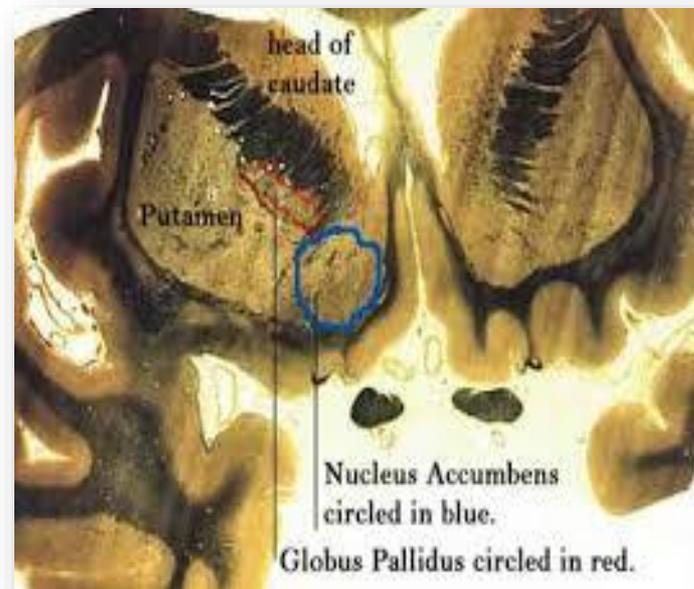
Gambling e neuroimaging

Rischio: aumentata attivazione talamo, lobi frontali inferiori e temporali superiori correlati al rischio del task

Perdite monetarie: minore deattivazione NAC e putamen sx

Alterazioni Strutturali: aumentato volume PFC e NAC dx

- Maggiore sensibilità alle ricompense a breve termine legate al gioco.
- Minore sensibilità alle perdite monetarie e alle ricompense non monetarie
- Minore sensibilità a vincite a lungo termine



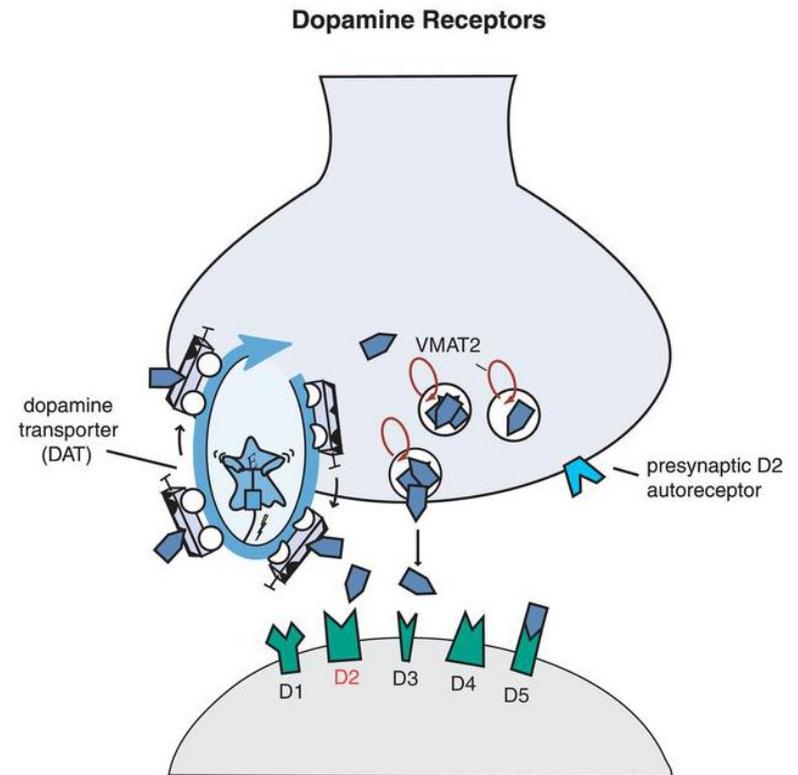
Alterazioni molecolari nel Gambling: Dopamina

Aumentato rilascio di DA dei PG rispetto ai HC:

1. Aumento del turn-over DA nel CSF

- minore concentrazione della DA nel LCR, ma aumentati livelli dei cataboliti (acido 3,4 diidrossifenilacetico e Omovanilico)

2. Aumento dei livelli ematici di dopamina durante il gambling (Blackjack e Pachinko)



Sostanze, Farmaci, Dopamina e GP

Cocaina e anfetamine (inibitori del DAT) stimolano l'impulso al gioco nei **GP**, tramite l'aumentato rilascio di DA nel NAC.

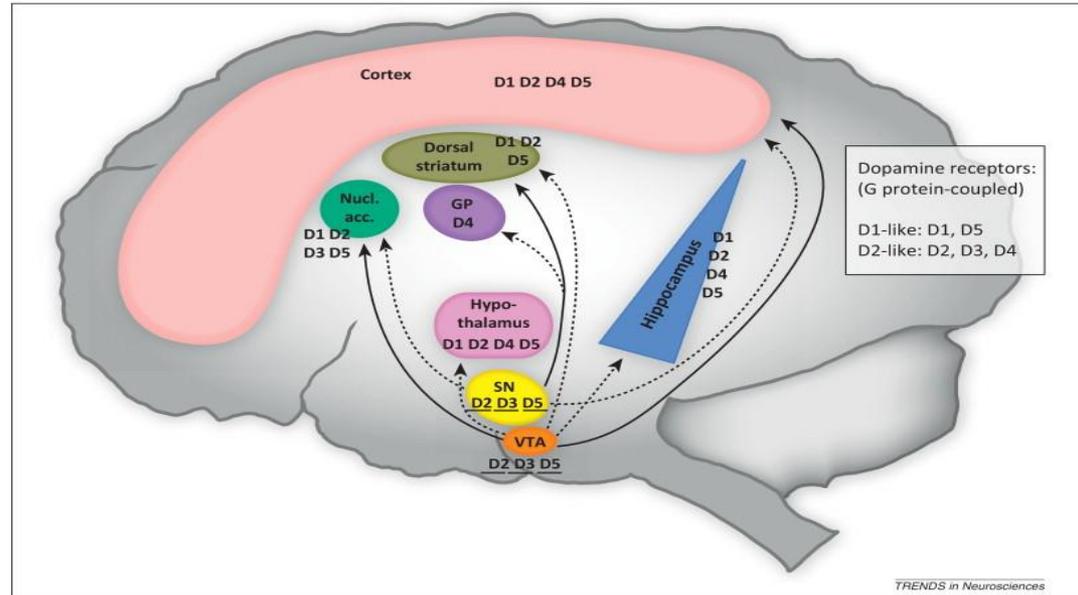


- **Pramipexolo, Ropinirolo: farmaci anti-parkinsoniani DA-agonisti**, per **effetto su D3**, prevalente nel **guscio del NAC**, aumentano la frequenza del **Gioco patologico**
- **Levo-Dopa e inibitori delle MAO** non sembrano associarsi ad aumentato rischio di gambling



Sostanze, Farmaci e Dopamina e GP

Case report suggeriscono che pazienti con preesistente abuso di sostanze, impulsività e novelty seeking trattati con **aripirazolo** abbiano sviluppato fenomeni di gambling. I sintomi **recedevano** alla sospensione del farmaco



Neurolettici: Antagonisti dei recettori **D2/D3 sembrano** aumentare la **motivazione** e la **frequenza** del gambling in soggetti con GP e non sono efficaci nel suo trattamento

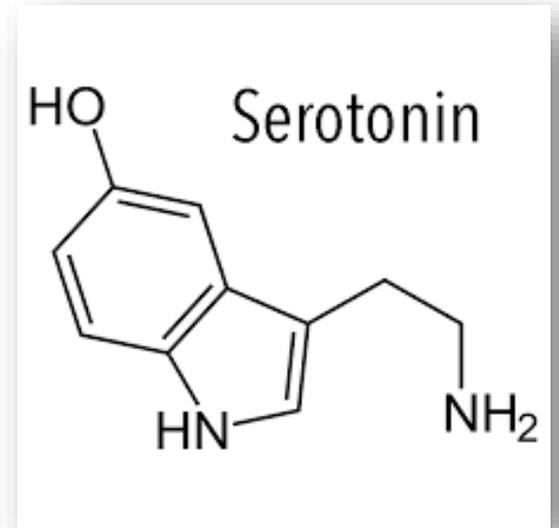
Antagonisti Oppioidi come il Naloxone possono ridurre il craving, l'intensità e la frequenza del GP.

Altri neurotrasmettitori

Sertonina (5HT): implicate nella propensione a **comportamenti impulsivi** come aggressione eterodiretta e suicidi. Evidenze contrastanti nel GP.

Noradrenalina (NA): sembra avere un ruolo importante **nell'arousal** e nei **comportamenti di novelty-seeking** associati con il GP.

Aumento dei livelli di **NA urinaria** e del suo **metabolita** 3-metossi,4-idrossifenilglicole (MHPG) nel **CSF**. I livelli **ematici** della **NE** aumentano durante le **performance** di gioco con cambiamenti significativi tra le varie fasi.



Endorfine ed Oppioidi: confermato il loro ruolo chiave nel GP come modulatori dei circuiti del reward

Aumento dei livelli di B-Endorfine durante gambling. **la gravità del GP correla con i livelli circolanti di B-endorfine.** Efficacia del **Naltrexone** e del **Nalmefene** nel ridurre l'intensità dell'impulso al gioco

Modelli neurobiologici di dipendenza

Reward deficiency syndrome

ipofunzione cronica dei sistemi dopaminergici alla base delle dipendenze. Superata.

Blum et al., Journal of Psychoactive Drugs, 2000

Cognitive overdose hypothesis

Iperfunzione dopaminergica del circuito striato ventrale. In parte smentita dalle evidenze

Djamshidian et al., Movement Disorders, 2011

1. Impaired response inhibition and salience attribution (I-RISA) Aumento della soglia di reward e down regulation del sistema mesolimbico-corticale (riduzione rec. D2, ipoattività OFC e mesolimbico)

Volkow et al., J of Clin Investigation, 2003

2. Decrease of function in reward-related neurocircuitry and persistent recruitment of anti-reward systems (e.g. HPA axis)

Koob & Le Moal, Nat Neurosci, 2005

3. Incentive-sensitization theory sensitization of brain reward systems that mediate a subcomponent of reward termed *incentive salience* (drug “wanting”).

Robinson & Berridge, Addiction, 2001

neuroplasticity

Gambling: geni o ambiente?

1989 Jacobs e colleghi osservano i figli di giocatori patologici avevano maggiore incidenza di comportamenti problematici, incluso il gioco d'azzardo

Nello stesso anno, Lesieur e colleghi pubblicano uno studio sui figli di giocatori partecipanti a *Gamblers Anonymous* e riscontrano *minore* rischio di gioco d'azzardo

Primi anni 2000. Studi epidemiologici su larga scala confermano che **i parenti di primo grado di un *gambler* hanno maggiori probabilità di sviluppare GAP**



Gambling: geni o ambiente?

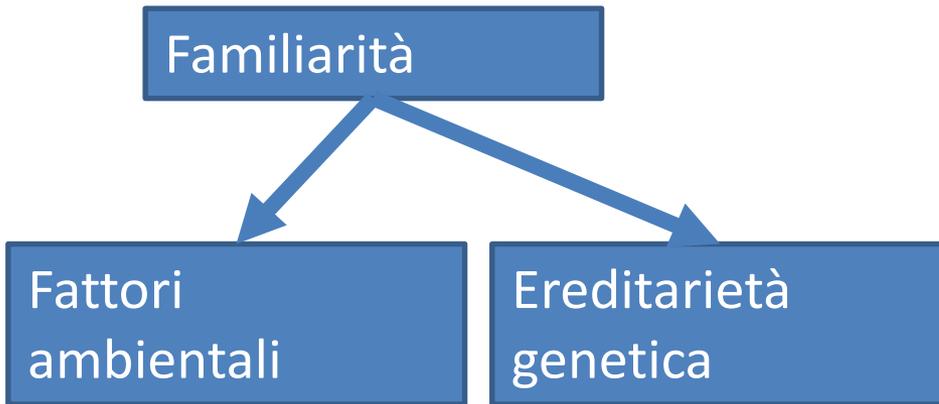
Tra i figli di genitori GP si osserva :

- **Maggiore frequenza di gambling** (Delfabbro, Lahn, & Grabosky, 2005; Delfabbro & Thrupp, 2003; Jacobs et al., 1989; Vachon, Vitaro, Wanner, & Tremblay, 2004).
- **Esordio precoce** di comportamenti da gambling (Jacobs, 2000; Jacobs et al., 1989)

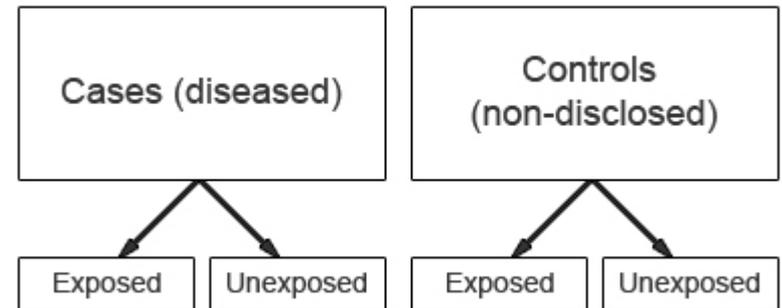
I Bambini che hanno **almeno uno dei due genitori** giocatore, indipendentemente dal livello di severità, hanno una **probabilità di 2-10 volte maggiore di sviluppare GP** (Black, Monahan, Temkit, & Shaw, 2006; Jacobs et al., 1989; Langhinrichsen-Rohling, Rohde, Seeley, & Rohling, 2004; Magoon & Ingersoll, 2006), anche controllando per **fattori socio-demografici** (Vachon et al., 2004).



Gambling: geni o ambiente?



- Studi su gemelli
- Studi caso controllo su geni candidati
- GWAS
- Gene-environment interactions
- Epigenetica, trascrittomica...



Twin studies MZ vs DZ twins (100% vs 50% genetic concordance) → concordance/discordance in phenotype → % variance of phenotype accounted for by genetic vs. shared/nonshared environmental factors

Vietnam Era Twin Registry (VETR) Study



Australian Twin Registry Cohort

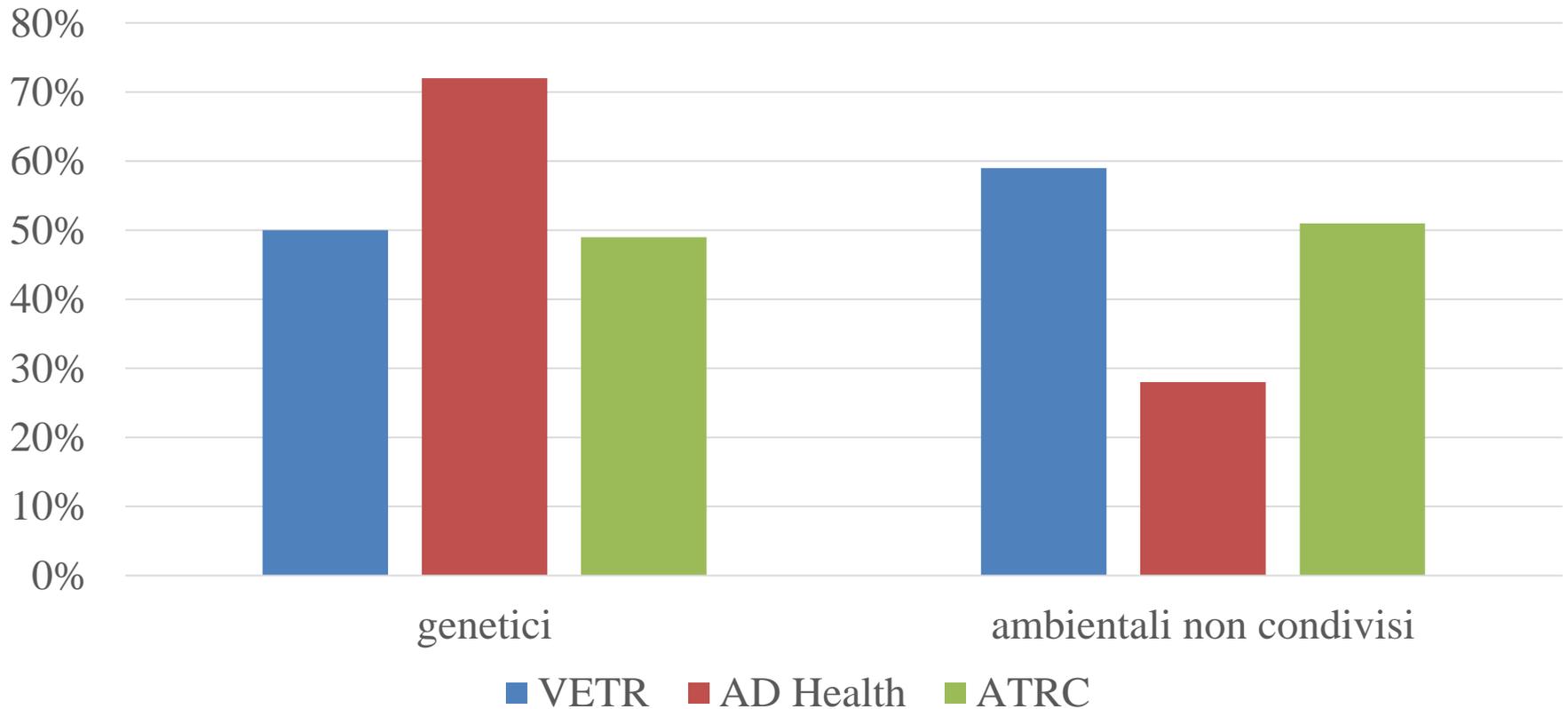


AddHealth: National Longitudinal Study of Adolescent Health

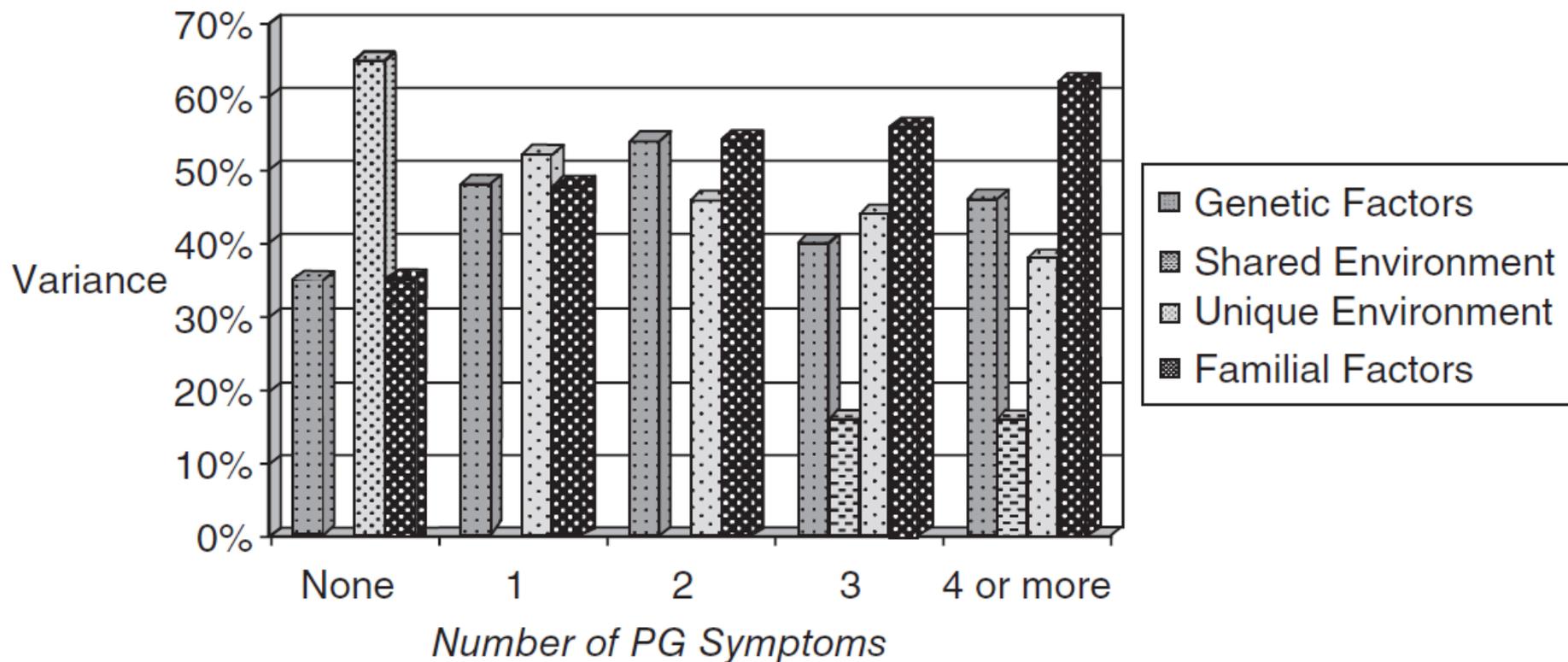


Ereditarietà gambling: studi su gemelli

Fattori in grado di spiegare varianza gambling



Ereditarietà gambling: Continuum da Problem Gambling a Pathological Gambling



Ereditarietà gambling: Comorbidità

Gambling + Alcohol Dependence

PG + AD comorbidity **largely accounted for by genetic factors** (64–75%), mostly non-shared (a large proportion of the genetic risk for PG that cannot be accounted for by the risk to AD)

Gambling + Antisocial Behavior

The shared familial vulnerability between all antisocial behaviours and PG was accounted for **fully by genetic factors**. Genetic vulnerability factors may increase the risk for conduct disorder and, consequently, the risk for adult antisocial behaviour and PG

Gambling + Major Depression

According to the results from the VET sample, the overlap between PG and MDD was **all due to genetic factors**, while unique environmental factors may differ for PG and MDD



Double Inanity

Twin studies are pretty much useless.

By Brian Palmer



One of the main messages of science over the last couple of decades is that genes are destiny. With every new issue of a psychology journal, it seems that the portion of your life governed purely by your own free will gets smaller and smaller. Genes **determine 50 percent** of the likelihood that you will vote. **Half of your altruism. One-quarter of y our financial decisions.**

How do we know? Twin studies.

- equal-environment assumption not supported
- Ignores epigenetics

Genetica del gioco d'azzardo patologico

Candidate gene association studies

hypothesis-driven, case-control design. Presence/absence of gene functional polymorphisms (allele, SNP) in case and controls with/without phenotypic trait
→ 2x2 tables → Odds Ratio

- Suitable for discrete rather than continuous trait
- Built upon a priori-defined biological plausibility
- Not suitable for rare polymorphisms
- Need large sample size (especially if multiple alleles are examined)
- Need good matching with controls
- Does not imply causation

“The involvement of the brain’s reward system in addictions made dopamine system genes the primary targets of candidate gene studies on PG”

Lobo & Kennedy., Addiction, 2009



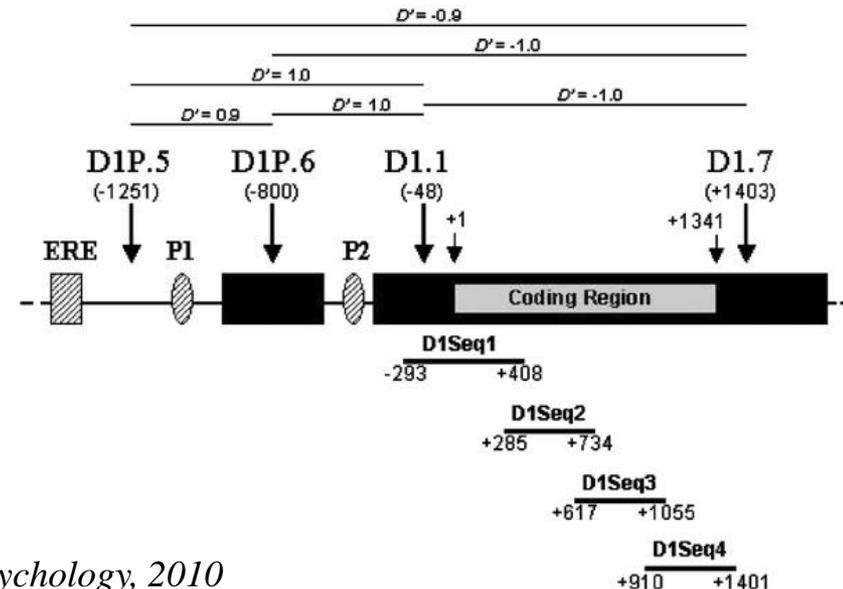
Genetica del gioco d'azzardo patologico

DRD1

Nucleo Accumbens, gangli della base, amigdala, ippocampo

3 studi hanno riscontrato che gli alleli Ddel I e 800 T/C del gene DRD1 sono presenti in proporzione maggiore nei soggetti con GAP e comorbidità GAP/AD, nonché con altri disturbi (es. ADHD).

Nel modello animale il blocco DRD1 impedisce l'apprendimento condizionato di tipo Pavloviano (es. preferenza spaziale legata a etanolo, cibo o cocaina). Probabile coinvolgimento nella neurobiologia delle dipendenze e del controllo degli impulsi



Genetica del gioco d'azzardo patologico

DRD2

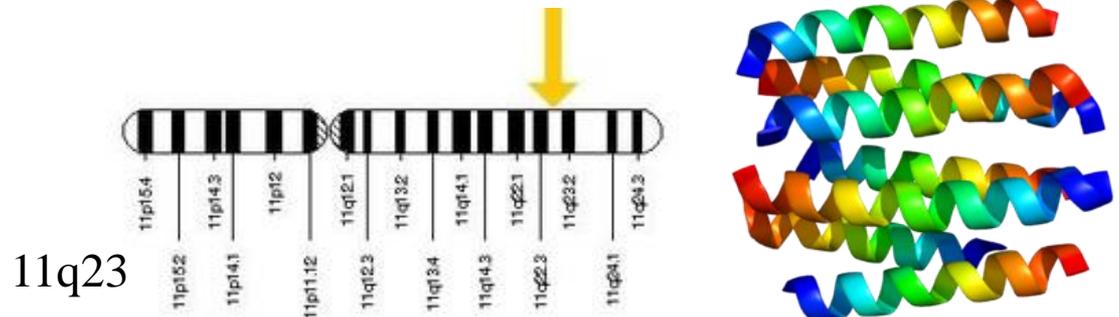
Gangli della base, nucleus accumbens, VTA, sost. Nera, ippocampo

Allele D2A1 aumentato in frequenza in individui con GAP o Gambling non problematico, (OR=3.6) anche in associazione con abuso di sostanze .

Altri polimorfismi indagati alterano la densità recettoriale, la specificità di legame con il substrato o la disponibilità recettoriale

Ruolo protettivo delle varianti TaqIA/rs1800497 e aplotipi rs11604671/ rs4938015/ rs2303380, associati con minori punteggi al Canadian Problem Gambling Index (CPGI) nei caucasici sani.

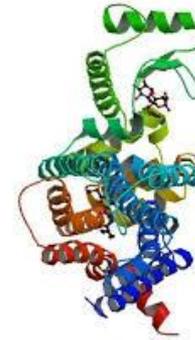
Nei gambler in astinenza, livelli di metilazione del DRD2 più bassi → recettore iper-espresso → normalizzazione reward



Genetica del gioco d'azzardo patologico

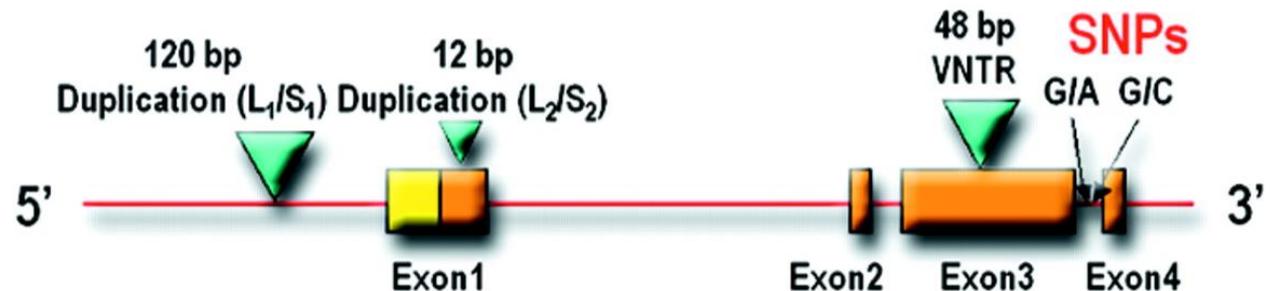
DRD3

Variante MscI/rs6280 (Ser9Gly) associata a GAP → recettore con maggiore affinità per la dopamina. Associazione tra variante rs167771 e GP, nonché dipendenza da nicotina, oppioidi e alcool. Alla PET Associazione significativa tra il livello di occupazione recettoriale e la severità del GAP.



DRD4

polimorfismo nell'esone III codifica per un recettore con minore affinità per la DA e sembra essere associato con GAP, tratti di personalità impulsivi, novelty seeking e ADHD



Genetica del gioco d'azzardo patologico

5HTTLPR

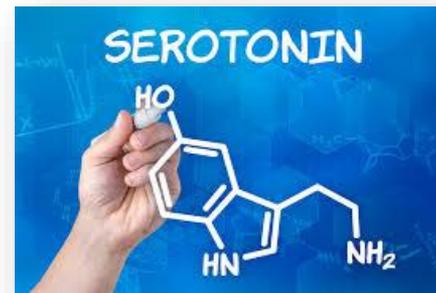
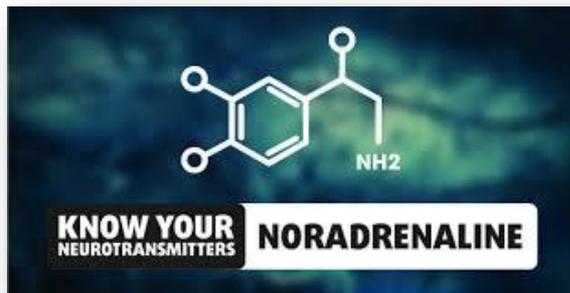
Una variante del promotore del trasportatore della Serotonina, che ne aumenta la produzione, è stata trovata associata significativamente con il GAP nei maschi

MAO- A

Le forme più severe di PG nei maschi sono associate con un polmorfismo nella regione del promotore e con polimorfismi nel primo introne del gene della MAO- A

Altre associazioni: HTR2A, MAO-B, DAT, tryptophan hydroxylase, COMT, α -2C adrenergic receptor, glutamate receptor subunit 1 and the presenilin 1 genes.

«Dopamine, serotonin and noradrenalin genes contributed approximately equally to the risk for PG, with each gene accounting for <2% of the variance»



ORIGINAL ARTICLE

Addiction-related genes in gambling disorders: new insights from parallel human and pre-clinical models

[DSS Lobo](#)^{1,2}, [L Aleksandrova](#)^{2,3}, [J Knight](#)^{1,2}, [DM Casey](#)⁴, [N el-Guebaly](#)⁵, [JN Nobrega](#)^{2,6} and [JL Kennedy](#)^{1,2}



38 addiction-related genes in **400 DG** and **345 non-DG** subjects were genotyped by tagSNPs (single-nucleotide polymorphisms). **DRD3** (rs167771) and **CAMK2D** (rs3815072) were significantly associated with gambling, with age and gender moderation effects.

Genes found significant in the human association analyses were investigated in the animal arm to determine whether their mRNA expression in rats brain was associated with performance on the *rat Iowa gambling task*. Significant association with **DRD3** expression in Islands of Calleja (olfactory bulb/striatum)

Genetica del gioco d'azzardo patologico

Genome wide association studies (GWAS)

Rapid scan of markers (usually SNPs) across the complete genome (1.8 million genetic markers) of many people to find genetic variations associated (statistically) with a particular disease. Post-hoc study of biological plausibility
Case-control design → 2x2 tables → Odds Ratio

- Suitable for multigenic diseases
- Need **very large** sample size (risk of false +/-)
- Results are often inconsistent and broad
- Small ORs
- Need confirmation from association studies
- Does not imply causation



Often complemented by gene association analysis, pathway analysis or polygenic risk scores

SNPs ← gene ← gene involved in the same molecular pathway

Genome-wide association study of pathological gambling

M. Lang^{a,*}, T. Leménager^{b,1}, F. Streit^a, M. Fauth-Bühler^b, J. Frank^a, D. Juraeva^c, S.H. Witt^a, F. Degenhardt^{d,e}, A. Hofmann^{d,e}, S. Heilmann-Heimbach^{d,e}, F. Kiefer^b, B. Brors^c, H.-J. Grabe^{g,h}, U. John^{i,p}, A. Bischof^j, G. Bischof^j, U. Völker^{k,p}, G. Homuth^k, M. Beutel^q, P.A. Lind^f, S.E. Medland^f, W.S. Slutske^l, N.G. Martin^m, H. Völzke^{n,p}, M.M. Nöthen^{d,e}, C. Meyer^{i,p}, H.-J. Rumpf^j, F.M. Wurst^{o,r}, M. Rietschel^{a,1}, K.F. Mann^{b,1}



445 individuals with a diagnosis of **pathological gambling** (DSM III or IV) and 986 controls. Analysis of 23,804 SNPs, 257 gene pathways and Polygenic risk scores for DG and AD

1. No SNP achieved genome-wide significance! (p-value < 2.1×10^{-6})

2. Gene pathways with significant associations with PG:

Huntington's disease

AMPK signaling (regulator of cellular energy homeostasis)

Apoptosis

3. Significant associations with Polygenic risk scores for Alcohol related disorders

GWAS: gambling trait

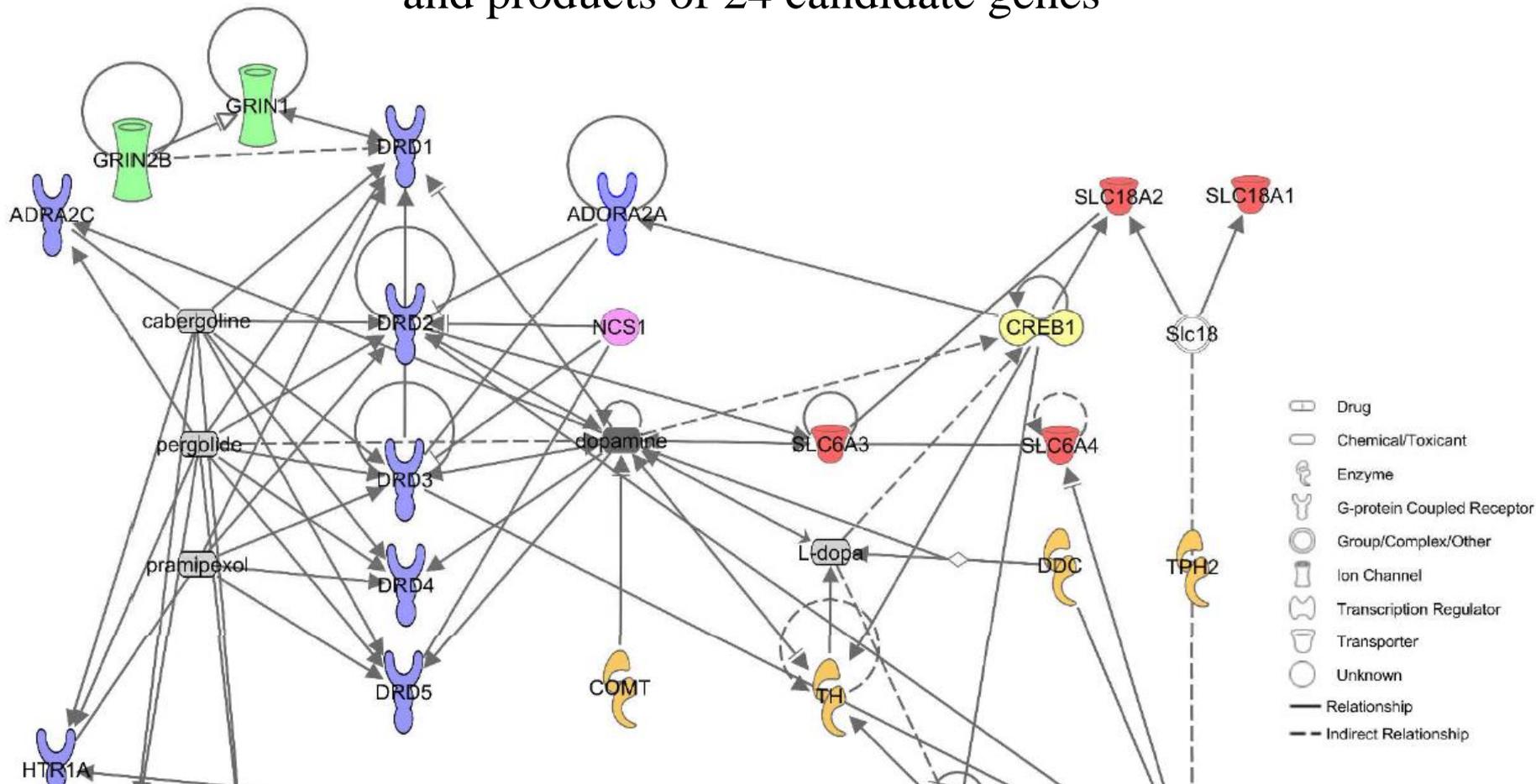
4767 individuals (mostly twins) from the general population in Australian Twin Registry cohort

Assessment of gambling propensity as a **continuous measure** (quantitative disordered gambling phenotype)



1. **GWAS analysis:** significant SNPs located in intronic regions of genes **FLJ35024**, **ATXN1** (spinocerebellar ataxia, alcohol dependence, regulation DRD2), **MT1X** (methallothionein, glutamate transm, addiction, stress response), **VLDLR** (neuronal migration, plasticity, learning, memory), **FZD10**, **PNMA1** (neuronal metabolism, intracellular signaling), **CDKRAP2** previously associated with response to alcohol

Pathways of interaction between dopamine (+agonists) and products of 24 candidate genes



2. Candidate gene analysis did not reveal significant associations with «traditional» genes involved in dopamine, serotonin or catecholamine transmission (DRD, DAT, 5HTLLP, MAOA). «Weak» association with *ADRA2C* (*alpha adrenergic receptor*) and *CREB1* (*cAMP responsive element binding protein*)

Enrichment of Ingenuity canonical pathways for disordered gambling.

Rank	Canonical Pathway	P-value	Ratio	Genes
1	Neuropathic Pain Signaling In Dorsal Horn Neurons	0.000023	0.18	<i>GRIN2B,CAMK1D,GRM1,ITPR2,ITPR1,GRIA4,PRKA</i>
2	Synaptic Long Term Potentiation	0.000023	0.17	<i>PPP1R14C,GRIN2B,GRM1,PPP1R1A,ITPR2,CACNA1</i>
3	Synaptic Long Term Depression	0.000076	0.14	<i>GUCY1A3,GRM1,ITPR2,GRID2,RYR2,GNAI1,ITPR1,</i>
4	CREB Signaling in Neurons	0.0021	0.10	<i>GRIN2B,ADCY2,GRM1,ITPR2,GRID2,GNAI1,ITPR1,</i>
5	Breast Cancer Regulation by Stathmin1	0.0030	0.11	<i>PPP1R14C,ADCY2,CAMK1D,ITPR2,ARHGEF7,GNAI</i>
6	GNRH Signaling	0.0049	0.11	<i>ADCY2,ITPR2,MAP3K1,GNAI1,ITPR1,MAP3K4,PRK</i>
7	α-Adrenergic Signaling	0.0049	0.12	<i>ADCY2,ITPR2,GNAI1,ITPR1,GNG5,PRKAG1,PRKAR</i>
8	Hepatic Cholestasis	0.0049	0.10	<i>ADCY2,MAP3K4,IL1R1,PRKAG1,IL1F9,PRKAR2B,IL</i>
9	Axonal Guidance Signaling	0.0056	0.08	<i>LRR4C,ADAM22,EPHB2,NFATC3,ARHGEF7,ROBO</i>
10	Glutamate Receptor Signaling	0.0058	0.15	<i>GRM5,GRM7,GRIN2B,SLC1A6,GRM1,GRID2,SLC1A</i>
11	Melatonin Signaling	0.0062	0.14	<i>PRKAR2B,CAMK2D,RORA,GNAI1,PRKAG2,PLCB1,</i>
64	Dopamine Receptor Signaling	0.275	0.08	<i>PPP1R14C,TH,ADCY2,PRKAR2B,PPP2R2B,PRKAG2,</i>
164	Parkinson's Signaling	0.951	0.06	<i>PARK2</i>

Addict Biol. Author manuscript; available in PMC 2014 May 01.

3. Pathway analysis

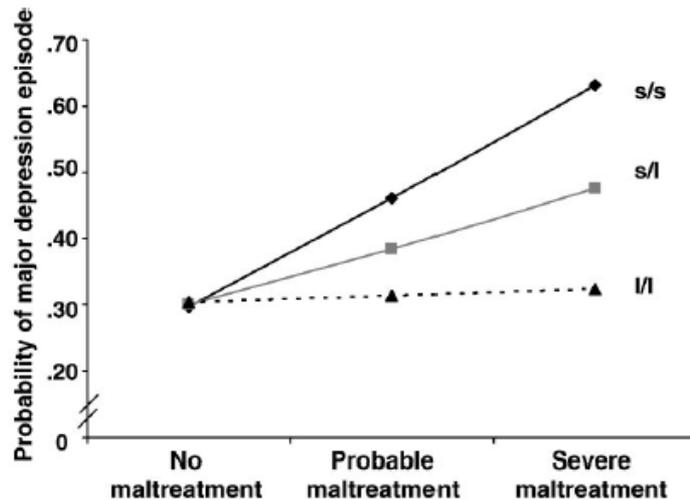
Pathways previously implicated in aspects of alcohol and nicotine dependence and addiction to opioids and cocaine

Dopamine signaling not significant!

Genetica del gioco d'azzardo patologico

Gene-environment interactions (GxE)

Different genotypes (derived by SNPs or twin design) responding to environmental variation in different ways. Verified by statistical testing of interaction effect (product term)



- Lack of replication
- Does not imply causation



Gene-environment correlation

different genotypes may lead to exposure to different environments (e.g. neighborhood effect)

Local Area Disadvantage and Gambling Involvement and Disorder: Evidence for Gene-Environment Correlation and Interaction

4764 members of the Australian Twin Registry

index of relative socioeconomic disadvantage (IRSD) based on income, low educational attainment, unskilled employment or unemployment, single-parenthood, subsidized living or low rent housing

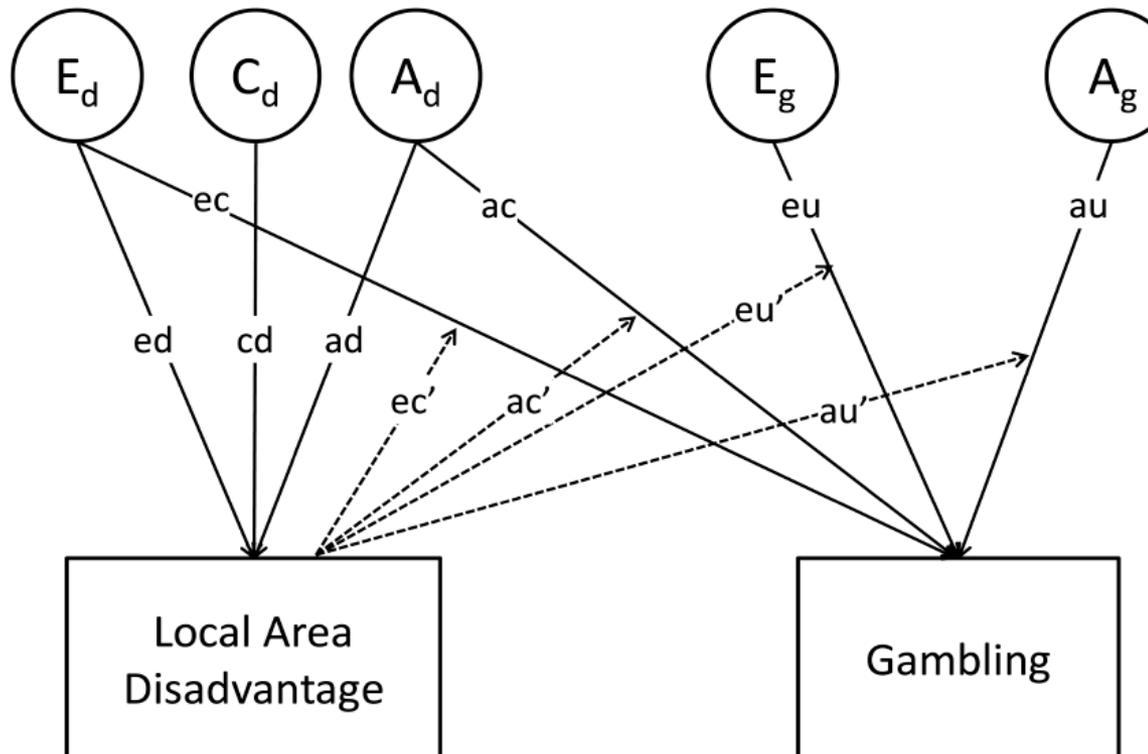
frequency of gambling including electronic gambling machines (EGM) and DSM5 diagnosis

- Low income correlated with gambling frequency and diagnosis
- IRSD associated with frequency of any form of gambling and PG even controlling for household income
- Low prevalence of past-year DG (1%), but eight times higher in the highest decile of local area disadvantage (3.3%)



Genetic and environmental associations between past-year gambling involvement and disorder with local area disadvantage.

	Genetic and environmental correlations				Proportions of covariation explained by genetic and environmental factors			
	Men		Women		Men		Women	
Past-year gambling outcome	r_G	r_E	r_G	r_E	prop _G	prop _E	prop _G	prop _E
Any gambling	.22	.03	.25	.03	.85	.15	.85	.15
95% CI	.04, .40	-.07, .14	.02, .48	-.06, .11	.38, 1.00	.00, .62	.37, 1.00	.00, .63
Electronic gambling machines ^a	.30	.03	.35	.07	.91	.09	.80	.20
95% CI	.11, .49	-.08, .13	.12, .58	-.02, .15	.56, 1.00	.00, .44	.56, 1.00	.00, .44
Disordered gambling	.05	.12	.21	.07	.24	.76	.63	.37
95% CI	-.13, .23	.01, .22	-.01, .42	-.02, .15	.00, 1.00	.00, 1.00	.18, 1.00	.00, .82



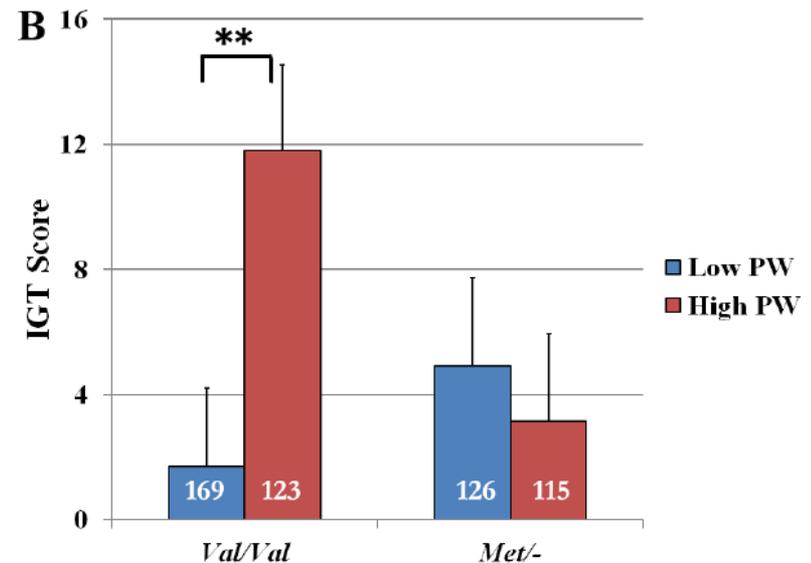
1. The genetic risk for gambling makes one more likely to be exposed to disadvantaged settings (25% variance),
2. the genetic risk for gambling is more likely to be actualized within disadvantaged settings

COMT, parental warmth and decision making

- 572 subjects aged around 20
- Iowa Gambling Task to test decision making under ambiguity and risk
- Parental Warmth Scale: questionnaire to assess affective bond with parents
- COMT degrades Dopamine in the PFC
genotypes: Met carriers → reduced catabolism of DA → higher DA in the PFC

Tra i soggetti portatori di alleli Met, non si osservavano differenze IGT in base al Parental Warmth

Tra i soggetti **omozigoti Val / Val (minori livelli di dopamina)** il «**calore affettivo**» dei genitori aveva un ruolo significativo come **fattore protettivo** (buona prestazione IGT)





Short Communication

The intergenerational transmission of problem gambling: The mediating role of parental psychopathology



N.A. Dowling^{a,b,c,*}, K. Shandley^a, E. Oldenhof^d, G.J. Youssef^a, S.A. Thomas^d, E. Frydenberg^b, A.C. Jackson^b

^a School of Psychology, Deakin University, Australia

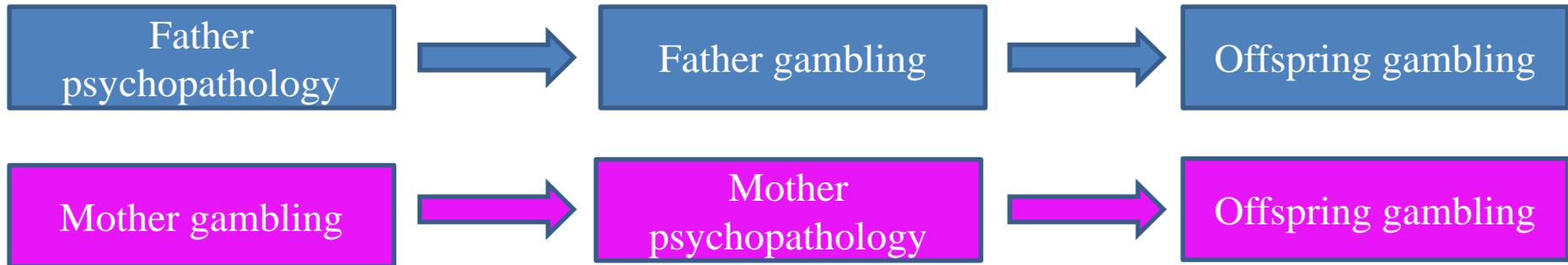
^b Melbourne Graduate School of Education, University of Melbourne, Australia



4000 adults from Australia interviewed by telephone re. self- and parent- gambling habits and psychopathology (alcohol use, mental health, substance use).

«Transmission» was significant both from father and mother with PG (OR =10)

Children and adolescents are **often introduced** to gambling by their parents and family members, becoming involved in **gambling activities as part of normal and accepted family social entertainment**

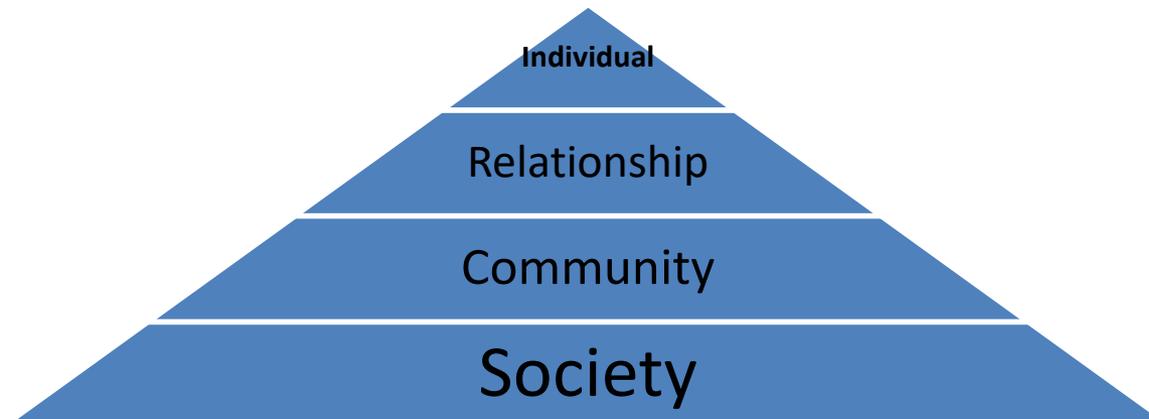


The environment: Early risk factors for gambling in longitudinal studies



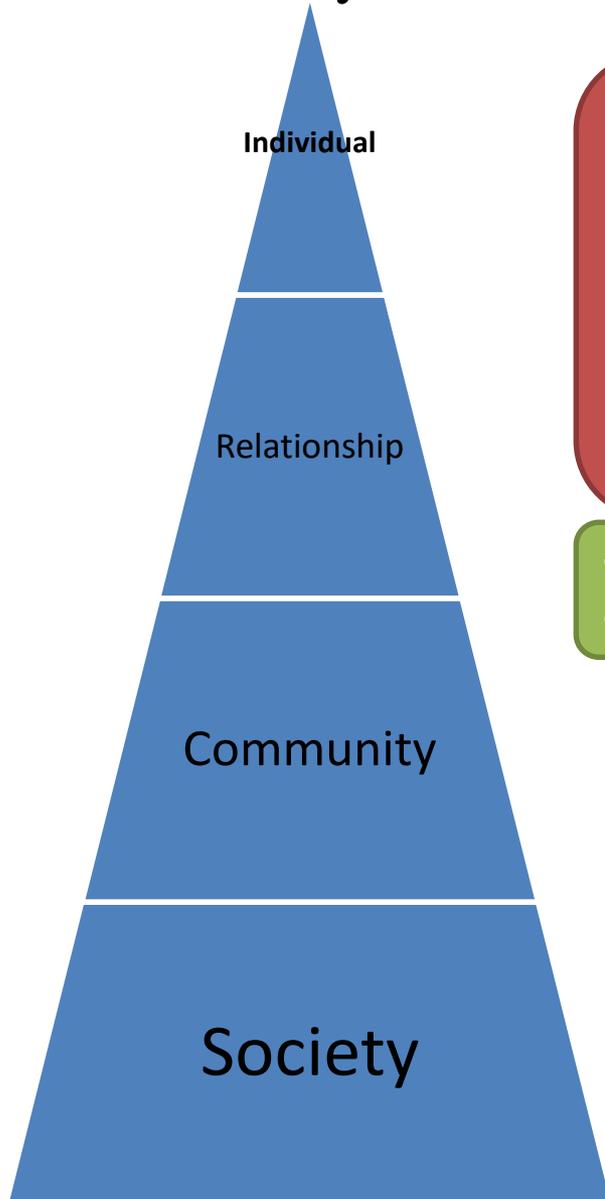
Meta-analytic review of 23 studies examining risk factors for pathological gambling with a longitudinal design

Median follow up: 8 years. Age at follow up <25



The environment:

Early risk factors for gambling in longitudinal studies



- male gender
- problem gambling severity
- poor academic performance
- sensation seeking, impulsivity, antisocial behaviours, violence
- alcohol use, cannabis use, illicit drug use, tobacco use
- depressive symptoms

RISK FACTOR

- Parent supervision
- socio-economic status

PROTECTIVE FACTOR



The environment:

Early risk factors for gambling in longitudinal studies

Individual

Relationship

Community

Society

STILL NEED TO BE STUDIED!

- **Individual** (ADHD, belief in the moral order, education, and constraint)
- **Relationship** (family conflict, family history of antisocial behaviour, friends' use of drugs, peer rewards for antisocial involvement, parents gambling)
- **Community** (low school commitment)

NON SIGNIFICANT RISK FACTORS

- age
- activation control, attention problems, dispositional attention,
- anxiety symptoms, negative affect, psychological distress, suicidal ideation
- religious attendance
- Early gambling onset, big early loss, big early win
- safety-related risk taking, sexual risk taking

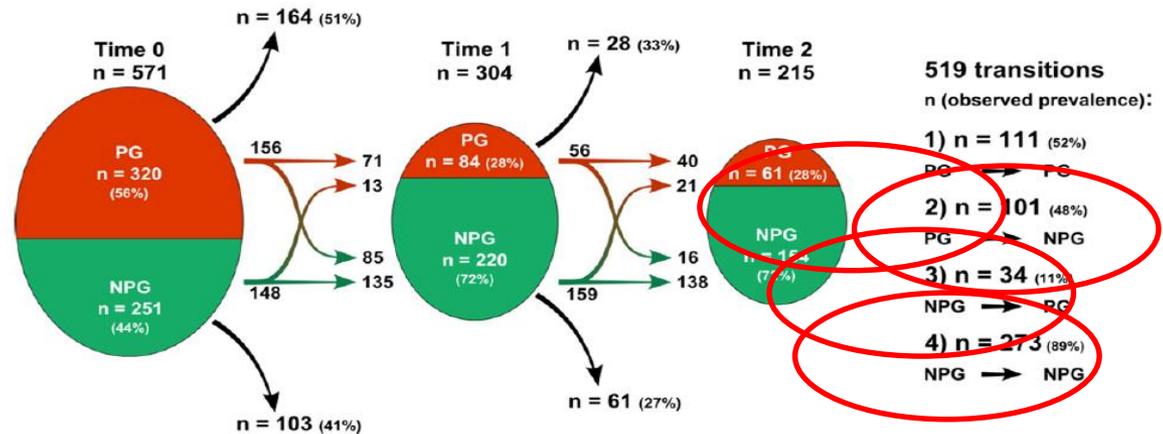
Studi longitudinali

Pazienti afferenti il centro per le dipendenze.

251 **NPGs** (diagnostic criteria <3).

320 **PGs** (diagnostic criteria ≥3)

Stato più frequente **GNP** con 307 eventi contro i 212 di **GP**



PG: Problem Gambler; NPG: Non-Problem Gambler; n: sample size

Gruppo dei GNP

Fattori **protettivi** probabilità di rimanere **GNP**:

- **earning** at least the **minimum wage** OR=0.16
- experienced at least **one month** of **gambling abstinence** OR=0.11

Fattori di **rischio** per sviluppare **GP**

- **current anxiety** disorder OR = 16.27
- a history of **ADHD in childhood** OR = 10.19
- **perceiving** themselves as having a **problem gambling** OR =6.85

Gruppo dei GP

Fattori di rischio per **rimanere GP**

- **perceiving** themselves as having a **problem gambling**
- **having** a current **ADHD** (OR=0.24, p=0.037) - aged 35 to 50 years

Fattori predittivi di **miglioramento** e passaggio a **GNP**

- ongoing treatment OR = 18.15

Maltrattamenti in età precoce e Gambling

Soggetti con PG riportano più spesso **maltrattamento / incuria subiti in età infantile** (OR=3).

Soggetti con GP sono anche più spesso **autori di maltrattamento verso i propri figli** (OR = 13.2). I genitori GP hanno più probabilità di usare una disciplina eccessivamente severa con i propri figli, ma sono anche più propensi a descriversi come genitori “*high nurturers*”. I problemi di gioco sono associati a una maggiore probabilità di trascurare i propri figli: aumento del rischio di scabbia infantile OR = 1,8, di infezioni OR = 1,7.

Probabile **ruolo di mediazione delle comorbidità psichiatriche**. Es. disturbi di personalità sono stati identificati come mediatori della relazione tra gli maltrattamenti infantili e il persistere di dipendenze da Alcool e nicotina nell'età adulta.



Tratti dimensionali e GP

Sottotipi di giocatori patologici basati su dimensioni personologiche:

1. Giocatori **behaviorally conditioned**: assenza psicopatologia preesistente, decorso fluttuante; sviluppa GP per continua esposizione e speranza di vincita, meno grave
2. Giocatori **emotionally vulnerable**, il gioco serve per **regolare le emozioni** (ridurre stato di tensione, emozioni negative, dolore psichico). Disturbi dell'affettività e d'ansia preesistenti, frequenti abusi in età infantile, scarse strategie di coping, alti livelli di auto-critica predispongono alle distorsioni cognitive collegate al GP.
3. Giocatori **antisocial impulsivist**, giocano anch'essi per regolare le emozioni (aumento eccitazione, arousal), alto tasso di psicopatologia in particolare DDP e impulsività.



Disturbi di personalità e GP



Between **23 and 92%** of pathological gamblers have **at least one personality disorder**, and about **18% have two or more**. The most common personality disorders in pathological gambling include **obsessive-compulsive (27.3–64%)**, **borderline (62%)**, **narcissistic (23.6–53%)**, **antisocial (23.6–35%)**, and **dependent (29.7%)** personality disorders.

Offline gamblers had higher rates of cluster B personality disorders, whereas **online gamblers had higher rates of cluster C personality disorders**.

Sottotipi basati sui disturbi di personalità:

- Sottotipo **Antisociale** che comprende anche l'aggressivo-sadico, self-defeating, borderline, schizotipico oltre all'antisociale e mostra maggiore severità dei sintomi.
- Sottotipo **OCP** che comprende anche il passivo-aggressivo, dipendente oltre all'OCP.

I tratti di personalità accettante il rischio : come sensation-seeking, scarso self-control, e impulsività): **spiegano la varianza nel GP, il coinvolgimento generale nel GP e tutte le forme di comportamenti antisociali (aggressioni, psicopatia e delinquenza).**

Controllando per il tratto di accettazione del rischio di personalità, la relazione tra comportamento antisociale e GP non è più significativa, suggerendo che il comportamento antisociale potrebbe essere la manifestazione di un sottostante tratto di impulsività.

Gamblers with a personality disorder present with more clinically severe symptoms of gambling

Maltrattamenti in età precoce e Gambling

1. Pathways Model di laszczynski and Nower (2002). Le esperienze dell'infanzia come fattore di rischio per sviluppare sia il “**behaviorally conditioned**” che il “**emotionally vulnerable**” sottotipo di GP .

Le esperienze della prima infanzia agiscono conferendo **vulnerabilità emotiva**, portando al così detto **gambling di fuga**, e incoraggiando lo sviluppo **dell'impulsività nell'infanzia** che si estende all'**età adulta**. Nella sua Teoria Generale della Dipendenza Jacobs (1986) identifica gli stessi fattori (esperienza di rifiuto da parte del bambino) e l'utilizzo del Gambling come una **forma di fuga da stati emotivi dolorosi**

Il maltrattamento subito in età infantile può aumentare la vulnerabilità ai problemi di gioco, alterando lo sviluppo delle capacità di regolazione emotiva ed aumentando la tendenza all'impulsività



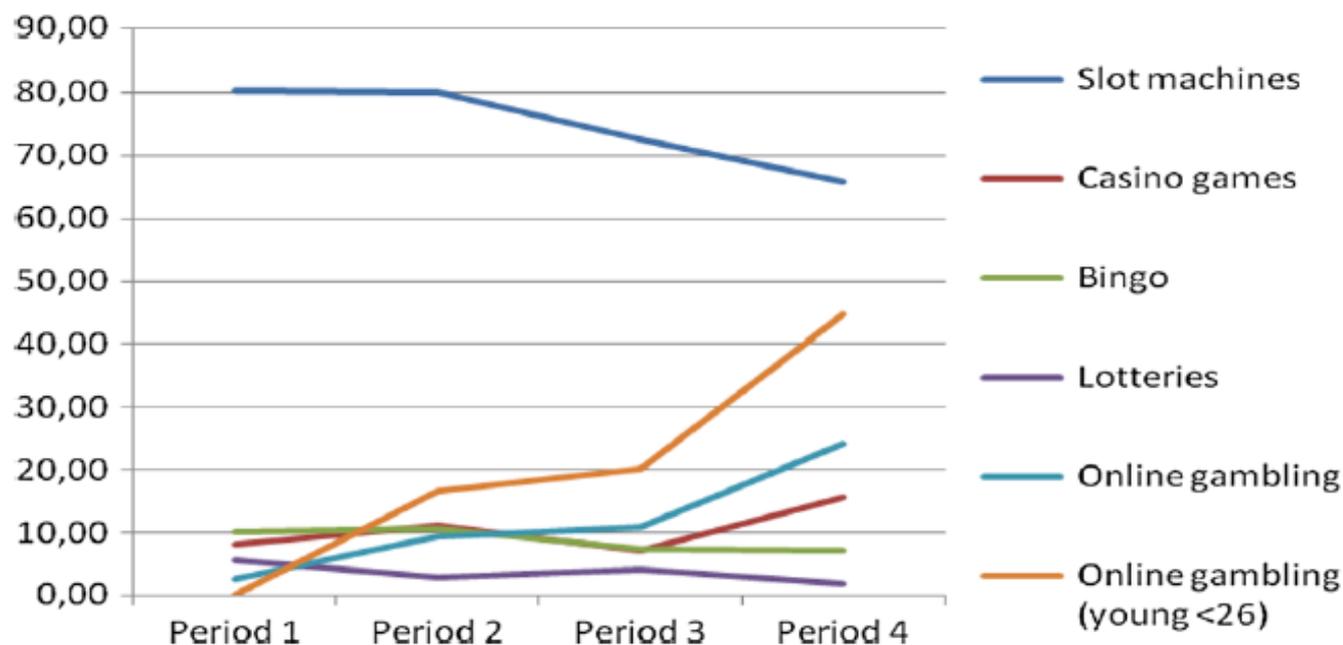
Mind the environment

“The structural and situational characteristics of gambling activities (eg, accessibility to gambling, location and type of gambling establishment, size and number of prizes, and near-miss opportunities) are important factors involved in the maintenance of gambling behaviour.”



The Challenge of Online Gambling: The Effect of Legalization on the Increase in Online Gambling Addiction

Mariano Chóliz^{1,2}



The sample included 1277 pathological gamblers in recovery at 26 gambling addiction treatment centers (4 waves). Results showed a significant increase in young pathological gamblers since the legalization of online gambling in Spain

Older adults' reason for gambling

“Older adults may gamble to improve a difficult situation, such as loneliness or boredom”
(McNeilly & Burke, 2001).

Il 35 % di loro riporta di non avere partner, il 40% è stato sposato più di una volta a causa del GP, e molti percorrono più di 50 miglia per giocare d'azzardo.



Le motivazioni riportate più frequentemente:

- cercare l'eccitazione e la sfida del gioco d'azzardo 85%,
- cercare di vincere del denaro 75%
- essere circondato da altre persone 40 %

Older adults have unique risk factors for developing gambling problems

- gamble to improve a difficult situation, such as loneliness, pain, or boredom.
- cannot physically participate or access other more physically demanding recreational activities
- **Greater difficulty recovering financially** at an older age due to fixed incomes and limited employment opportunities
- Older adults with some **degree of cognitive impairment** may have more difficulty deciding to stop gambling



Sucidio

Nei Giocatori Patologici vi è un maggiore tasso di **tentativi di suicidio** (OR = 12.12) e di **ideazione suicidaria** durante la vita (OR = 11.29) rispetto alla popolazione generale. Associate con maggiori livelli di comorbilità psichiatrica. Inoltre, figli di soggetti con GP hanno un tasso di tentativi di suicidio significativamente maggiore.



Predictors of suicidal behaviors

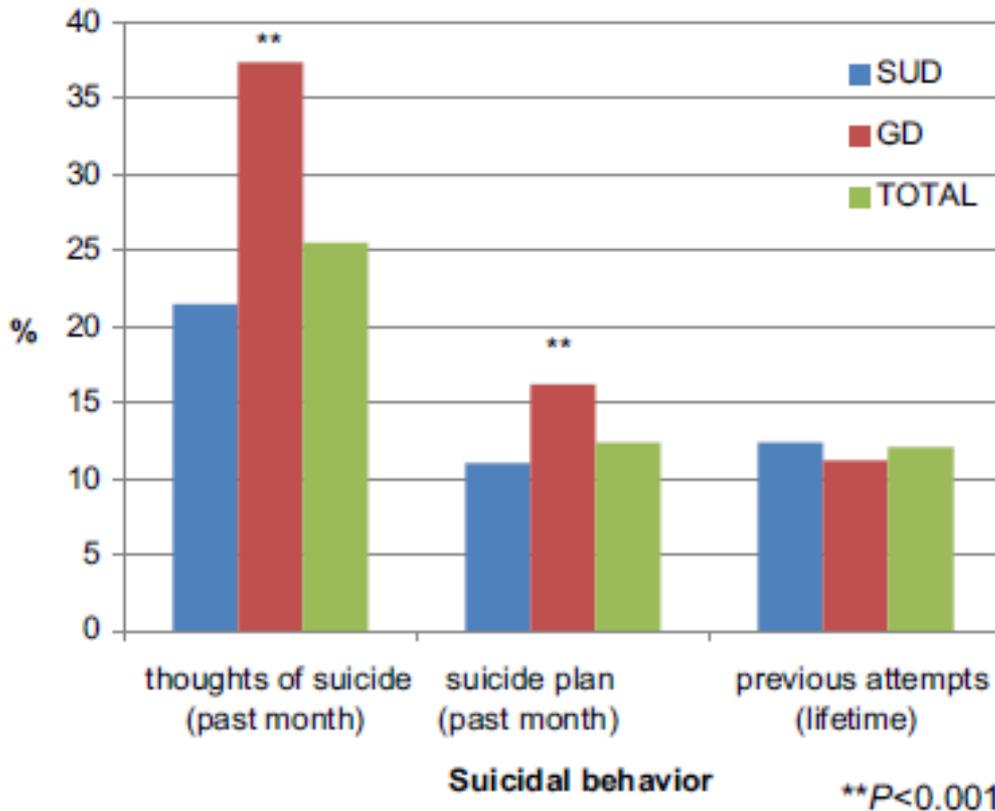


Fig. 1. Differences in suicidal behaviors between SUD and GD patients.

Rates of suicidal ideation (thoughts, and plan) but not lifetime attempts were significantly higher among gambling than substance use patients

The strongest and most consistent predictor of suicidality was :

- **comorbidity** OR = 1.9-2.5
- **Having debts** OR = 1.8
- **Female gender** OR = 1,9 of life time attempts

La situazione in Italia

L'Italia è il primo paese al mondo per il denaro speso nelle scommesse per rapporto spesa/abitanti, secondo solo agli U.S.A. per il denaro effettivamente investito (Lavanco & Varveri, 2006).

Il 54% della popolazione è costituita da **giocatori d'azzardo** (Ministero della Salute 2011). La stima di quelli **problematici** varia dall'**1,4 % al 3,8%** mentre per i **patologici** tra lo **0,5% al 2,2 %** (Serpelloni & Rimondo, 2012).



Il gioco è una **delle industrie più fiorenti nel nostro paese**: nel 2009 : 54,4 milioni, fino ad arrivare nel 2010 a 61,4 milioni (Amministrazione Autonoma dei Monopoli di Stato 2011).

La **Lombardia** è la regione italiana dove si gioca di più (quasi 8,4 miliardi di euro) seguita dal Lazio con 4,6 miliardi di euro.

La **Liguria** e l'**Abruzzo** riportano una percentuale molto alta di soggetti che hanno sviluppato o sono a rischio di sviluppare una dipendenza nel gioco (Bastiani, et al., 2011).

Il settore di gioco che ha conosciuto una massiccia diffusione è quello degli **apparecchi da intrattenimento**: le **Slot machines** sono cresciute di quasi **70** volte dal 2003 al 2010 (Aams 2010; Eurispes 2008); Il **gioco online** con un incremento del **58,5%** rispetto dal 2009 al 2010; La raccolta dei **giochi numerici a totalizzatore** è incrementata addirittura del 50% dal 2008 al 2009, mentre **il Lotto, il Bingo e l'Ippica** mostrano un calo **significativo**. (Serpelloni & Rimondo, 2012).

Il banco vince sempre

LEGGE REGIONALE 30 APRILE 2012 N. 17

DISCIPLINA DELLE SALE DA GIOCO

Sabato, 01 Aprile 2017

Soppressione Comitato tecnico regionale per il territorio, proroga per la legge sulle sale da gioco, programmi regionali d'intervento strategico e altro. Dettagli e dibattito nei comunicati stampa

Nella **seduta** di sabato **1° aprile** il **Consiglio regionale** [...] In aula è stato approvato, con 16 voti a favore (maggioranza) e 13 contrari (minoranza), l'**emendamento** della Giunta che **proroga al maggio 2018** l'**applicazione della legge numero 17 del 30 aprile 2012 Disciplina delle sale da gioco**, che nel testo originale sarebbe entrata in vigore nel maggio prossimo.

Articolo 2
(Giochi leciti)

1. Ai fini della presente legge, l'autorizzazione all'esercizio di cui all'articolo 1, ai sensi del regio decreto 18 giugno 1931, n. 773 (Approvazione del testo unico delle leggi di pubblica sicurezza) e successive modificazioni ed integrazioni, non viene concessa nel caso di ubicazione in un raggio di 300 metri, misurati per la distanza pedonale più breve da istituti scolastici di qualsiasi grado, luoghi di culto, impianti sportivi e centri giovanili o altri istituti frequentati principalmente da giovani o strutture residenziali o semiresidenziali operanti in ambito sanitario o socio-assistenziale ed inoltre strutture ricettive per categorie protette. L'autorizzazione viene concessa per cinque anni e ne può essere chiesto il rinnovo dopo la scadenza. Per le autorizzazioni esistenti il termine di cinque anni decorre dalla data di entrata in vigore della presente legge.
2. Il Comune può individuare altri luoghi sensibili in cui può non essere concessa l'autorizzazione di cui al comma 1, tenuto conto dell'impatto della stessa sul

Grazie

«Mi è parso che in realtà il calcolo significhi molto poco e comunque non abbia affatto tutta l'importanza che gli attribuiscono molti giocatori. Certi se ne stanno lì seduti davanti a dei pezzi di carta rigata, segnano tutti i colpi, li contano, ne deducono le probabilità, fanno i loro calcoli e alla fine puntano e perdono proprio come noi, semplici mortali che giochiamo senza calcolare niente»

(Il giocatore)

