

Notice de EDIT-B®

Analyse sanguine de l'ARN pour le diagnostic différentiel des troubles bipolaires et de la dépression unipolaire

Ce document détaille le protocole d'utilisation du test EDIT-B® et est disponible sur la plateforme EDIT-B®.

EDIT-B® n'est pas un test d'autodiagnostic.

EDIT-B® n'est pas un test compagnon.

EDIT-B® doit être utilisé exclusivement par des professionnels qualifiés.

<u>Identification du dispositif de DIV</u>	<u>Fabricant</u>
Nom du produit: EDIT-B® Référence du produit: 0100	ALCEDIAG Cap Gamma 1682 rue de la Valsiere 34790 GRABELS FRANCE Email: support.edit-b@alcediag-alcen.com Site: https://www.alcediag-alcen.com

EDIT-B® est un dispositif médical de diagnostic in vitro marqué CE selon la directive européenne 98/79/CE.



L'IFU est disponible en trois langues (FR, EN et IT) au format électronique.

Table des matières

1. Description du test.....	3
Utilisation prévue.....	3
Présentation du test	3
2. Principes scientifiques et techniques du test.....	4
3. Conditions d'utilisation	4
4. Précautions d'emploi	5
5. Limites d'utilisation	5
6. Prélèvement et conservation des échantillons	6
7. Méthode d'analyse des échantillons	6
8. Plateforme EDIT-B®	6
9. Résultats du test EDIT-B®	6
Règles de décision pour les résultats du test EDIT-B®	7
Spécifications du test EDIT-B®	7
10. Performances cliniques du test EDIT-B®	7
11. Abréviations.....	8
12. Références bibliographiques	9

1. Description du test

Utilisation prévue

EDIT-B® est un dispositif médical qualitatif de diagnostic in vitro (DIV) permettant le diagnostic différentiel entre les troubles bipolaires et les troubles dépressifs caractérisés (dépressions unipolaires).

EDIT-B® associe la technologie de séquençage d'ARN pour mesurer les cibles d'édition de l'ARN (à partir d'un panel de biomarqueurs dans le sang total) et les données individuelles du patient (âge, sexe, traitements, consommations ou addictions [tabac, alcool]) [1].

La prescription d'EDIT-B® est exclusivement réservée aux médecins habilités à poser un diagnostic de maladie mentale.

EDIT-B® fait partie du processus de diagnostic des troubles de l'humeur, en complément des méthodes habituelles de diagnostic de type critères DSM-5 et CIM-11 ainsi que les échelles d'observation clinique (MADRS, HDRS, BDI, etc.) [2, 3]. Les résultats du test doivent venir compléter les arguments cliniques et comportementaux généralement utilisés par le médecin pour poser son diagnostic final.

EDIT-B® doit être utilisé sur des patients âgés d'au moins 18 ans, de sexe masculin ou féminin, présentant un épisode dépressif caractérisé (modéré ou sévère) et traités* pour cette dépression au moment du test.

**Selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), cinq catégories de traitements sont prises en compte : les antiépileptiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les hypnotiques/sédatifs et les antidépresseurs.*

Présentation du test

Un échantillon de sang prélevé dans un tube PAXgene® Blood RNA dans les centres de collecte habituels fait l'objet d'analyses biologiques réalisées par des laboratoires de biologie médicale habilités à effectuer un séquençage d'ARN et agréés par ALCEDIAG.

Un logiciel développé par ALCEDIAG calcule ensuite un score. Il contient des modules de contrôle qualité et un algorithme permettant de déterminer le résultat du patient. L'algorithme de calcul du score est hébergé sur une plate-forme de type SaaS (logiciel en tant que service), accessible via le site web <http://edit-b.alcediag-alcen.com/>. La plate-forme propose un accès dédié à des laboratoires de biologie médicale (autorisation d'accès octroyée par ALCEDIAG). Elle est conforme aux normes européennes relatives à la sécurité et à la gestion des données de santé, ainsi qu'au règlement général sur la protection des données (RGPD). Les processus d'analyse et de calcul par algorithme sont brevetés.

2. Principes scientifiques et techniques du test

La composante biologique du test EDIT-B® concerne une sous-catégorie spécifique de la biologie moléculaire appelée épigénétique. Tandis que la génétique est l'étude des gènes et de l'hérédité, l'épigénétique se concentre sur un aspect complémentaire, plus particulièrement sur la façon dont les facteurs environnementaux activent/désactivent ou régulent les gènes et affectent l'expression génique [4, 5]. Les processus épigénétiques sont réversibles et dynamiques car ils évoluent avec le temps. Ils subissent les effets de facteurs environnementaux au sens large (pathologies, alimentation, activité physique, stress, médication, etc.) [6, 7]. Ainsi, les biomarqueurs épigénétiques permettent une approche dynamique du diagnostic [8], en tenant compte de l'état du patient, de l'évolution possible de la maladie et de l'impact du traitement [9, 10].

L'édition de l'ARN est l'un des phénomènes épigénétiques. Il s'agit d'un mécanisme physiologique qui survient chez tous les individus, il est influencé entre autres facteurs par la pathologie et/ou la médication [11-13]. Il s'agit de remplacer une adénosine par une inosine à des emplacements bien spécifiques de l'ARN, sous l'action spécifique d'enzymes [11, 14]. Plusieurs études ont démontré que l'édition de l'ARN était impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques et pouvait avoir une incidence sur les protéines et sur les mécanismes de régulation [4].

L'un des processus les plus étudiés survenant au niveau de l'ARN est la désamination de l'adénosine en inosine, qui se trouve modifiée dans plusieurs troubles neuropsychiatriques. Plus spécifiquement, l'édition de l'ARN régule certaines fonctions synaptiques par le biais d'une altération du fonctionnement de certains récepteurs clés, ce qui a un impact direct sur la neurotransmission [15]. L'édition de l'ARN est un mécanisme qui fait le lien entre inflammation et neuropsychiatrie [11, 16-19], les variations dans l'édition de l'ARN étant associées à certaines maladies mentales (dépression, tendances suicidaires, etc.) mais également à certaines maladies inflammatoires [20] et certains cancers [21]. ALCEDIAG a utilisé le séquençage d'ARN ciblé sur 8 gènes sélectionnés à travers diverses études scientifiques et cliniques associé à l'intelligence artificielle, [46-50] pour objectiver et quantifier le mécanisme d'édition de l'ARN et pour développer un outil destiné au diagnostic différentiel de la dépression unipolaire et des troubles bipolaires [47].

3. Conditions d'utilisation

EDIT-B® doit être prescrit par un médecin habilité à identifier un épisode dépressif. La prescription médicale doit faire mention des informations générales du patient, des classes thérapeutiques du traitement pris par le patient et des consommations et addictions éventuelles (tabac/Alcool).

Les détails nécessaires à fournir lors de la prescription sont décrits dans le manuel d'utilisation d'EDIT-B®.

Le test doit être réalisé au cours de l'épisode dépressif dans le cadre d'une consultation médicale.

En tant qu'aide au diagnostic, le résultat du test EDIT-B® fournit au médecin des données supplémentaires sur le patient.

EDIT-B® est réalisé conformément à une méthode standardisée qui nécessite le strict respect des procédures préanalytiques, analytiques et post-analytiques, comme indiqué dans le protocole EDIT-B® fourni au laboratoire par ALCEDIAG. Pour réaliser ce test, les laboratoires doivent être agréés par ALCEDIAG.

4. Précautions d'emploi

Précautions préanalytiques du test EDIT-B®:

- L'échantillon de sang doit être prélevé rapidement après la prescription (dans les jours qui suivent) afin que le patient soit toujours dans le même état dépressif.
- Le laboratoire doit respecter les recommandations préanalytiques et analytiques figurant dans le protocole EDIT-B®.

Précautions d'interprétation des résultats du test EDIT-B® pour les professionnels de santé :

- Un résultat indiquant un profil de dépression unipolaire n'exclut pas nécessairement la présence d'un trouble bipolaire. Il est impératif d'établir le diagnostic en tenant compte de l'ensemble des facteurs cliniques et biologiques liés au patient, et de maintenir une surveillance constante du patient.
- Un résultat indiquant un profil de trouble bipolaire ne signifie pas nécessairement que le patient souffre effectivement de troubles bipolaires. Il est impératif d'établir le diagnostic en tenant compte de l'ensemble des facteurs cliniques et biologiques liés au patient, et de maintenir une surveillance constante du patient.
- S'il y a une différence entre le résultat du test EDIT-B® et d'autres outils de diagnostic (DSM-5, CIM-11, MADRS, HDRS, BDI, etc.), il faut impérativement consulter les conclusions du prescripteur.
- EDIT-B® ne saurait remplacer le diagnostic clinique du prescripteur. Les causes de ces différences peuvent être d'origines préanalytiques, analytiques ou post-analytiques, imputables au non-respect des conditions d'utilisation du test diagnostique et/ou au non-respect du protocole et/ou aux pourcentages de faux positifs et faux négatifs.

5. Limites d'utilisation

EDIT-B® n'est pas indiqué pour les types de patients suivants :

- patient de moins de 18 ans ;
- patient présentant des symptômes maniaques ;
- patient présentant une contre-indication au prélèvement sanguin.

6. Prélèvement et conservation des échantillons

Le test EDIT-B® est réalisé à partir d'un échantillon de sang total prélevé dans un tube PAXgene® Blood RNA de 2,5 ml.

Le prélèvement des échantillons de sang peut se faire à toute heure de la journée.

L'échantillon doit être agité puis conservé dans le respect des consignes d'utilisation des tubes PAXgene®, à savoir :

- L'échantillon doit être conservé de préférence à -20°C maximum.
- Si l'échantillon doit être conservé à des températures inférieures à -20°C, commencez par le congeler à -20°C pendant au moins 24 heures puis transférez-le dans un congélateur à -70°C ou -80°C.

7. Méthode d'analyse des échantillons

Le protocole de préparation des banques EDIT-B® est fourni par ALCEDIAG aux laboratoires agréés en vue de réaliser le test EDIT-B®.

Le mode d'emploi du test EDIT-B® est destiné aux professionnels qui réaliseront le test.

EDIT-B® doit être utilisé avec un dispositif d'extraction automatisé d'ARN PAXgene®, suivi d'un traitement manuel jusqu'à l'étape du séquençage.

Le protocole EDIT-B® est décrit dans le manuel d'utilisation de EDIT-B® disponible sur la plateforme EDIT-B® (<http://edit-b.alcediag-alcen.com/>).

8. Plateforme EDIT-B®

L'accès à la plateforme EDIT-B® est fourni aux laboratoires accrédités par Alcediag pour utiliser le test EDIT-B®.

9. Résultats du test EDIT-B®

Au terme de l'analyse EDIT-B®, un rapport médical contenant les résultats fournis par le logiciel est remis au laboratoire de biologie médicale via la plate-forme EDIT-B®. Le laboratoire valide alors ce rapport puis l'adresse au médecin qui a réalisé la prescription.

Les résultats sont présentés sous forme qualitative (Bipolaire/Unipolaire/Pas de résultat). Consultez les règles de décision ci-après.

Règles de décision pour les résultats du test EDIT-B®

EDIT-B® aide le médecin à diagnostiquer les patients souffrant de troubles bipolaires ou de dépression unipolaire.

<u>Résultats</u>	<u>Description</u>
✓ Bipolaire	Le profil d'édition de l'ARN mesuré par EDIT-B® correspond à un profil de patient bipolaire.
✓ Unipolaire	Le profil d'édition de l'ARN mesuré par EDIT-B® correspond à un profil de patient unipolaire.
✓ Pas de résultat	Les conditions requises pour réaliser le test EDIT-B® ne sont pas réunies.

No Template Control (NTC) (Contrôle qualité à l'eau)

Le contrôle qualité avec de l'eau permet de détecter une éventuelle contamination ou une amplification non spécifique dans la plaque analysée.

Spécifications du test EDIT-B®

Afin d'établir un rapport d'aide au diagnostic pertinent, le test EDIT-B® doit répondre à plusieurs critères de qualité et spécifications. Ces critères sont décrits dans le manuel utilisateur.

10. Performances cliniques du test EDIT-B®

Deux études cliniques prospectives ont permis de déterminer les performances cliniques du test EDIT-B®.

Type d'échantillon : Sang total collecté avec des tubes PAXgene® Blood RNA

Performances d'EDIT-B®	<u>Première étude</u> ¹	<u>Deuxième étude</u> ²
✓ Nombre de patients	245	94
✓ Sensibilité (%)	82,1	85,7
✓ Spécificité (%)	80,0	81,8

¹ Étude clinique menée au CHU de Montpellier

² Étude clinique menée au centre psychiatrique Les Toises en Suisse

11. Abréviations

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical* – Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique

BDI : *Beck Depression Inventory* – Inventaire de dépression de Beck

DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition

ANG : anglais

FASTQ : format texte d'enregistrement d'une séquence biologique et de ses scores de qualité

RGPD : règlement général sur la protection des données

HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* – Échelle de dépression de Hamilton

CIM-11 : classification internationale des maladies, onzième révision

IFU : Instruction d'utilisation

ITA : italien

DIV : dispositif de diagnostic in vitro

MADRS : *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* – Échelle de dépression de Montgomery et Åsberg

MAPQ : *MAPping Quality* – Qualité de la cartographie

NTC : *No Template Control* – Contrôle sans matrice (contrôle qualité avec de l'eau)

Phred : score de qualité permettant d'évaluer la qualité de l'identification des nucléobases séquencées

ARN : acide ribonucléique

12. Références bibliographiques

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.