

Medicina Molecolare e Clinica  
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di  
Eccellenza “G. D’Alessandro” (PROMISE)  
Settore Scientifico Disciplinare MED 25/MED 48

**IL RICONOSCIMENTO DELLE EMOZIONI FACCIALI NEI  
DISTURBI PSICOTICI: UNO STUDIO SUI MECCANISMI  
GENETICI ED EPIGENETICI**

**IL DOTTORE  
GIADA TRIPOLI**

**IL COORDINATORE  
PROF. ANTONINO TUTTOLOMONDO**

**IL TUTOR  
PROF. DANIELE LA BARBERA**

**CO TUTOR  
PROF.SSA CATERINA LA CASCIA**

**CICLO XXXV  
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2023**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abstract</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Capitolo 1. Schizofrenia e altri disturbi psicotici</b> .....   | <b>6</b>  |
| 1.1 <i>Introduzione</i> .....  | 6         |
| 1.2 <i>Classificazione dei disturbi psicotici</i> .....  | 7         |
| 1.3 <i>Epidemiologia</i> .....   | 8         |
| 1.3.1 <i>Fattori di rischio ambientale</i> .....   | 9         |
| 1.4 <i>Ereditarietà</i> .....  | 10        |
| 1.4.1 <i>Genetica nelle psicosi</i> .....  | 11        |
| 1.4.2 <i>Studi di associazione Genome-Wide (GWAS) e Polygenic Risk Score (PRS)</i> .....   | 11        |
| 1.5 <i>Epigenetica delle psicosi</i> .....   | 12        |
| 1.5.1 <i>Geni candidati</i> .....  | 13        |
| 1.5.2 <i>Studi di associazione Epigenome-Wide (EWAS)</i> .....   | 15        |
| <b>Capitolo 2. Il riconoscimento delle emozioni facciali</b> .....   | <b>18</b> |
| 2.1 <i>Introduzione</i> .....  | 18        |
| 2.2 <i>Il concetto di fenotipo intermedio</i> .....  | 18        |
| 2.3 <i>Abilità cognitiva</i> .....   | 19        |
| 2.5 <i>Riconoscimento delle emozioni facciali</i> .....  | 19        |
| 2.5.1 <i>Associazione del FER con la vulnerabilità psicotica</i> .....   | 20        |
| 2.5.2 <i>Risultati genetici</i> .....  | 21        |
| 2.5.3 <i>Risultati epigenetici</i> .....   | 22        |
| <b>Capitolo 3. Metodi</b> .....  | <b>23</b> |
| 3.1 <i>Introduzione</i> .....  | 23        |
| 3.2 <i>Scopi</i> .....   | 23        |
| 3.3 <i>Ipotesi</i> .....   | 23        |
| 3.4 <i>Lo studio The EUropean network of national schizophrenia networks studying Gene-Environment Interactions – EU-GEI</i> ..... | 24        |
| 3.4.1 <i>Reclutamento dei casi e dei controlli</i> .....   | 25        |
| 3.4.2 <i>Raccolta e gestione dei dati</i> .....  | 26        |
| 3.4.3 <i>Misure</i> .....  | 26        |
| 3.4.4 <i>Genotipizzazione e calcolo del Polygenic Risk Score</i> .....   | 28        |
| 3.4.5 <i>Profilo di metilazione del DNA genome-wide</i> .....  | 29        |
| 3.4.6 <i>Analisi statistiche</i> .....   | 30        |
| 3.5 <i>Sicilian Genetics and Psychosis (SGAP) Follow-up study</i> .....  | 31        |
| 3.5.1 <i>Reclutamento dei partecipanti</i> .....   | 31        |
| 3.5.2 <i>Raccolta e gestione dei dati</i> .....  | 31        |
| 3.5.3 <i>Misure</i> .....  | 32        |
| 3.5.4 <i>Analisi statistiche</i> .....   | 32        |
| <b>Capitolo 4. Risultati</b> .....   | <b>34</b> |
| 4.1 <i>Studio EU-GEI</i> .....   | 34        |
| 4.1.1 <i>Caratteristiche del campione</i> .....  | 34        |
| 4.1.2 <i>FER e psicosi</i> .....   | 35        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.1.3 FER e PRSs per Schizofrenia, Disturbo Bipolare, e Depressione Maggiore.....                     | 36        |
| 4.1.4 Associazioni delle DMPs con i punteggi DFAR scores nel gruppo FEP .....                         | 38        |
| 4.1.5 Associazioni delle DMPs con i punteggi DFAR nel gruppo di controlli.....                        | 39        |
| 4.2 <i>Studio SGAP Follow-up</i> .....  | 42        |
| 4.2.1 Caratteristiche del campione.....   | 42        |
| 4.2.2 Confronto dei punteggi <i>CAPE</i> e <i>SIS-R</i> tra baseline e follow-up.....                 | 43        |
| 4.2.3 Correlazione tra DFAR al baseline e <i>CAPE change scores</i> .....                             | 44        |
| 4.2.4 Correlazione tra DFAR al baseline e <i>SIS-R change scores</i> .....                            | 44        |
| <b>Capitolo 5. Discussioni</b> .....  | <b>46</b> |
| 5.1 <i>Introduzione</i> .....   | 46        |
| 5.2 <i>Limitazioni e punti di forza</i> .....   | 46        |
| 5.3 <i>Risultati principali</i> .....   | 47        |
| 5.3.1 Il riconoscimento delle emozioni facciali nei disturbi psicotici .....                          | 47        |
| 5.3.2 Il riconoscimento delle emozioni facciali come fenotipo intermedio dei disturbi psicotici ..... | 48        |
| 5.3.3 Il riconoscimento delle emozioni facciali oltre la sequenza del DNA: i risultati EWAS.....      | 50        |
| 5.4 <i>Implicazioni e direzioni future</i> .....  | 51        |
| 5.4.1 FER e genetica .....  | 51        |
| 5.4.2 FER: <i>bias</i> o deficit?.....  | 52        |
| <b>Bibliografia</b> .....   | <b>54</b> |
| <b>Appendice 1: pubblicazione scientifica</b> .....   | <b>84</b> |

## Abstract

La schizofrenia e altri disturbi psicotici sono disturbi complessi con eziologia multifattoriale che comprende fattori genetici e ambientali. L'architettura genetica di questi disturbi coinvolge numerosi loci implicati nel conferire il rischio di sviluppare la malattia. Inoltre, gli studi che indagano l'eziologia molecolare di questi disturbi hanno mostrato un interesse crescente per le variazioni epigenetiche, specialmente la metilazione del DNA. I disturbi della *social cognition*, come le difficoltà nel riconoscimento delle emozioni facciali (FER), sono associati con i disturbi psicotici; tuttavia, il loro legame con la genetica e l'epigenetica di questi disturbi sono questioni ancora aperte. I dati utilizzati in questa tesi provengono da due studi: lo studio multicentrico di incidenza e caso-controllo EU-GEI e lo studio di follow-up Sicilian Genetics and Psychosis (SGAP follow-up). Il riconoscimento globale e specifico delle emozioni facciali è stato analizzato attraverso modelli *mixed effect* tra casi e controlli. Sono stati utilizzati modelli di regressione lineare multipla per studiare l'associazione del FER con il punteggio di rischio poligenico per la schizofrenia (SZ PRS) e, per la prima volta, con i profili di metilazione differenziale del DNA dell'intero genoma (*Differentially Methylated Positions* – DMPs). In un sottocampione di controlli reclutati a Palermo è stato condotto un *follow up* a 8 anni ed è stata analizzata la correlazione tra FER a baseline e il cambiamento della sintomatologia subclinica (esperienze simil-psicotiche e schizotipia).

I pazienti psicotici presentavano più frequentemente deficit nel riconoscimento delle emozioni facciali rispetto ai controlli, in particolare nel riconoscimento della paura e della rabbia rispetto ai volti felici o neutri. Lo SZ PRS è stato associato a un peggiore riconoscimento globale delle emozioni facciali e in particolare nel riconoscimento della rabbia. Sono state identificate diverse DMPs associate al FER che, sebbene non raggiungessero la soglia di significatività *epigenome-wide*, erano localizzate in geni espressi a livello del sistema nervoso centrale e già replicati in altri studi di associazione *epigenome-wide* (EWAS) nella schizofrenia. Infine, compromissioni del riconoscimento delle emozioni negative correlavano con cambiamenti nella schizotipia e nei sintomi subclinici dopo otto anni in un campione della popolazione generale di Palermo.

L'analisi EWAS rappresenta una prima indagine esplorativa sul riconoscimento delle emozioni facciali che suggerisce ulteriori sviluppi per la ricerca epigenetica su questo dominio. I risultati sul FER rappresentano ulteriori evidenze riguardo alla compromissione del riconoscimento globale e specifico delle emozioni facciali nel contesto della psicosi, corroborando i precedenti risultati degli studi su familiari e suggerendo come il riconoscimento delle emozioni facciali - in particolare le emozioni negative - possa essere un fenotipo intermedio per la psicosi.

# Capitolo 1. Schizofrenia e altri disturbi psicotici

## 1.1 Introduzione

La schizofrenia e altri disturbi psicotici rappresentano un gruppo di gravi patologie psichiatriche con espressione fenotipica variabile e dall'eziologia complessa che consiste in una combinazione di fattori genetici, ambientali e in molti casi di anomalie del neurosviluppo che precedono l'esordio dei sintomi psicotici (Gaebel, 2011; Kahn et al., 2015). A partire dalle prime descrizioni nosografiche, sintomi quali deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato e disturbi del pensiero sono considerati caratteristici dei disturbi psicotici (Arciniegas, 2015). Tuttavia, gli approcci di ricerca più recenti si basano sul postulato che il fatto di sperimentare sintomi psicotici non sia necessariamente associato con la presenza di un disturbo (J. van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009). Difatti, manifestazioni o esperienze psicotiche subcliniche sono in realtà comuni nella popolazione generale, con una prevalenza *lifetime* del 5-8%, e si distribuiscono lungo un continuum psicotico nel quale la malattia si ritrova a un estremo (Jim Van Os & Reininghaus, 2016). Coerentemente con questo approccio di ricerca, i sintomi psicotici vengono raggruppati in dimensioni: le dimensioni sintomatologiche positiva e negativa, che caratterizzano la psicopatologia dei disturbi psicotici, le dimensioni depressiva e maniacale che caratterizzano la disregolazione affettiva e la dimensione dei deficit cognitivi (Jim van Os & Kapur, 2009).

Nei seguenti paragrafi, verrà esposta la classificazione dei disturbi psicotici secondo i sistemi nosografici maggiormente utilizzati e saranno presentati i dati epidemiologici, i fattori di rischio ambientale, il ruolo dell'ereditarietà e della genetica. Saranno infine discussi i recenti progressi nella ricerca genetica ed epigenetica, inclusi gli studi di associazione genome-wide, l'implementazione della tecnica del polygenic risk score e gli studi epigenome-wide sulla metilazione del DNA.

## 1.2 Classificazione dei disturbi psicotici

I sistemi di classificazione psichiatrica più diffusi sono il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - DSM (5<sup>th</sup> ed.; DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) e la classificazione internazionale delle malattie - ICD (11<sup>th</sup> ed.; ICD-11; World Health Organization, 2018), che includono i disturbi psicotici nei capitoli "Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici" (DSM-5) e "Schizofrenia e altri disordini psicotici primari" (ICD-11).

Le nuove edizioni per entrambi i sistemi di classificazione hanno cercato di includere un approccio dimensionale, che arricchisce la diagnosi categoriale con evidenze provenienti da ricerche aggiornate. Pertanto, per fare diagnosi di disturbi psicotici, oltre agli storici cinque domini psicopatologici (allucinazioni, deliri, pensiero disorganizzato, comportamento motorio disorganizzato o anormale – inclusa la catatonìa – e sintomi negativi), fanno parte della valutazione dimensionale anche i sintomi dell'umore (depressivi/maniacali) e i disturbi cognitivi.

L'ICD-11 e il DSM-5 differiscono principalmente per i criteri temporali. I criteri per una diagnosi di schizofrenia sono soddisfatti se i sintomi psicotici durano almeno 1 mese secondo l'ICD-11 o 6 mesi secondo il DSM-5. Pertanto, secondo l'ICD-11, i sintomi di schizofrenia verranno classificati come disturbo psicotico acuto e transitorio o disturbo delirante entro questo periodo di 1 mese; mentre il DSM-5 considera questa sindrome come Disturbo Psicotico Breve se non dura più di 1 mese e come Disturbo Schizofreniforme se ha una durata da 1 a 6 mesi. La presenza di deliri per un mese (DSM-5) o tre mesi (ICD-11) caratterizza un Disturbo Delirante. I disturbi schizoaffettivi costituiscono una diagnosi longitudinale nel DSM-5, che richiede la presenza di un episodio dell'umore maggiore per la maggior parte della durata totale del disturbo quando è soddisfatto il criterio A (sintomi psicotici) della schizofrenia. Al contrario, l'ICD-11 propone un approccio trasversale che richiede 4 settimane di diagnosi simultanee di schizofrenia e almeno un disturbo dell'umore moderato.

Le psicosi affettive sono invece sindromi caratterizzate da sintomi psicotici che si verificano nel contesto di disturbi dell'umore e sono quindi incluse nei relativi capitoli in entrambi i sistemi di classificazione.

Entrambi i sistemi sottolineano il concetto di continuum psicotico: il DSM-5 include la personalità schizotipica nello spettro della schizofrenia, così come l'ICD-11, sebbene sia descritto nel capitolo del DSM-5 "Disturbi della personalità". Inoltre, sono stati inclusi i sintomi psicotici sotto soglia come sindrome da psicosi attenuata in sezioni che richiedono ulteriori studi.

Le sindromi caratterizzate da sintomi psicotici che non soddisfano i criteri per nessuna delle diagnosi categoriali di cui sopra possono essere codificate come "Altri disturbi psicotici primari" o "Psicosi primaria non specificata" nell'ICD-11 e come "Disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione" o "Disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici senza specificazione" nel DSM-5.

Il DSM-5 classifica in questo capitolo "Disturbo psicotico indotto da sostanze/farmaci" e "Disturbo psicotico dovuto a un'altra condizione medica", mentre l'ICD-11 li considera non primari e li colloca nel capitolo "Disturbi mentali e comportamentali".

### **1.3 Epidemiologia**

La schizofrenia e altri disturbi psicotici sono sindromi complesse e multifattoriali con esordio tipico nella tarda adolescenza o nella prima età adulta. I disturbi psicotici sono più comuni tra gli uomini rispetto alle donne, in particolare la schizofrenia. Circa il 60% degli individui che sviluppano la schizofrenia sono uomini (J. J. McGrath, 2005; J. McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008) e presentano un esordio precoce con un picco intorno ai 20-24 anni rispetto ai 29-32 anni delle donne (Kirkbride et al., 2006). Le donne hanno anche maggiori probabilità di avere un esordio intorno alla menopausa, che viene definita il secondo picco di insorgenza (Simona A Stilo & Murray, 2010). A livello globale, la schizofrenia è la quinta causa principale di "anni di vita persi" per disabilità per gli uomini e la sesta per le donne (World Health Organization (WHO), 2008). Negli ultimi vent'anni la ricerca epidemiologica sulla distribuzione dei disturbi psicotici nel mondo ha fornito nuovi dati sulla loro prevalenza e incidenza, rilevando variazioni geografiche significative. I risultati di revisioni sistematiche della letteratura, meta-analisi, studi di prevalenza e incidenza riportano che la prevalenza



della psicosi è di circa lo 0,5-1% e le stime di incidenza variano da ~6 a ~60 per persona-anno (Charlson et al., 2018; Jongsma et al., 2018; Jongsma, Turner, Kirkbride, & Jones, 2019; J. J. McGrath, 2005; J. McGrath et al., 2008; Moreno-Küstner, Martín, & Pastor, 2018). Questa notevole diffusione dei tassi di incidenza è in parte dovuta all'effetto di diversi fattori di rischio ambientale. Di seguito sono riassunti i fattori non genetici più studiati in associazione con il rischio di sviluppare disturbi psicotici.

### **1.3.1 Fattori di rischio ambientale**

L'incidenza della psicosi è particolarmente elevata nelle aree urbane rispetto a quelle rurali (Vassos, Pedersen, Murray, Collier, & Lewis, 2012); una possibile spiegazione è che vivere in aree verdi durante l'infanzia possa avere un effetto protettivo sul rischio di sviluppare successivamente un disturbo psicotico (Engemann et al., 2018). Jongsma e collaboratori (Jongsma et al., 2018) hanno calcolato i tassi di incidenza dei disturbi psicotici in Europa nello studio multicentrico EU-GEI, rilevando una maggiore incidenza nelle città del Nord Europa tra cui Londra, Amsterdam e Parigi rispetto alle aree dell'Europa meridionale. L'effetto dell'urbanizzazione potrebbe essere più legato ad altri fattori che si verificano più frequentemente nelle aree ad alta densità di popolazione, ad esempio la disuguaglianza e l'esclusione sociale sono state spesso indicate come legate all'insorgenza di psicosi (Glynn Harrison, Gunnell, Glazebrook, Page, & Kwiecinski, 2001; Morgan et al., 2008). Anche l'abuso di sostanze stupefacenti è molto frequente tra gli individui al primo episodio psicotico rispetto alla popolazione generale (Mazzoncini et al., 2010; Sara et al., 2015). Evidenze importanti provengono dalla letteratura sulla associazione tra uso di cannabis e aumento del rischio di psicosi, per cui gli individui a maggior rischio sono coloro che hanno iniziato un uso frequente di cannabis all'inizio dell'adolescenza e di tipo per lo più ad alta potenza con percentuali di tetraidrocannabinolo (THC) uguali o maggiori del 10% (Marconi, Di Forti, Lewis, Murray, & Vassos, 2016). Inoltre, Di Forti (Di Forti et al., 2019) ha studiato il ruolo della cannabis nella variazione dei tassi di incidenza riportati nello studio multicentrico EU-GEI (Jongsma et al., 2018), scoprendo che se la cannabis ad

alta potenza non fosse più disponibile, sarebbe possibile prevenire circa il 12% dei casi totali di primi episodi psicotici, salendo al 30% a Londra e al 50% ad Amsterdam. L'incidenza della psicosi risulta particolarmente elevata anche tra i gruppi di migranti e il rischio di sviluppare disturbi psicotici sembra persistere anche nella seconda e terza generazione (Bourque, Van Der Ven, & Malla, 2011). Tale rischio connesso all'appartenenza a una minoranza etnica potrebbe essere spiegato da diversi fattori quali il verificarsi di eventi avversi durante il processo migratorio, l'isolamento sociale, discriminazione e scarso accesso alle opportunità economiche nel paese di arrivo (G. Harrison et al., 1997; Morgan, Charalambides, Hutchinson, & Murray, 2010; Tarricone et al., 2016; Tortelli et al., 2014; Veling & Susser, 2011; Veling et al., 2008).

Esiste inoltre un'ampia letteratura sul trauma e gli eventi di vita stressanti che si verificano nell'infanzia o nell'età adulta come fattori di rischio per le psicosi. Le avversità che avvengono nell'infanzia (ad es. abusi sessuali, fisici e psicologici, abbandono, perdita dei genitori, bullismo) sono associate a un rischio complessivo quasi tre volte maggiore di sviluppare psicosi (Varese et al., 2012) e ad un'elevata gravità dei sintomi positivi nell'età adulta (Bentall et al., 2014). Inoltre, è tre volte più probabile che si verifichino eventi di vita stressanti fino a tre anni prima dell'esordio psicotico della psicosi (Beards et al., 2013).

In una recente rassegna della letteratura sui fattori non biologici associati al rischio di psicosi, Stilo e Murray (Simona A. Stilo & Murray, 2019) hanno sottolineato come l'effetto di questi fattori sullo sviluppo del disturbo sia modesto e di per sé non sufficiente. In effetti, l'eziologia della schizofrenia rappresenta una questione complessa, risultante da un'interazione tra geni e ambiente

## **1.4 Ereditarietà**

L'ipotesi di un contributo genetico nell'eziologia dei disturbi psicotici viene già dall'osservazione di un rischio più elevato di sviluppare la malattia all'interno delle famiglie. Studi sui gemelli hanno infatti stimato un'ereditarietà del disturbo tra il 41% e l'87% (Cardno et al., 1999; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003) in tutti i disturbi psicotici.

### **1.4.1 Genetica nelle psicosi**

Nel corso del XX secolo, gli studi sulle famiglie e soprattutto gli studi sui gemelli (Cardno & Gottesman, 2000) hanno fatto luce sulla questione dell'ereditarietà della schizofrenia, indicando la strada della ricerca sulla genetica molecolare per indagare la vulnerabilità al disturbo nella struttura del DNA. Oggi è chiaro che tale vulnerabilità genetica risiede in diversi loci, ognuno dei quali è caratterizzato da un piccolo effetto sul rischio totale della malattia. Infatti, le prime ricerche in questa direzione, come gli studi di linkage (Lewis et al., 2003) e la ricerca sui geni candidati (Gejman, Sanders, & Kendler, 2011), si sono dimostrati troppo deboli per poter rilevare questi piccoli effetti che richiedono invece campioni di studio assai numerosi e i loro risultati non riuscivano a essere replicati.

### **1.4.2 Studi di associazione Genome-Wide (GWAS) e Polygenic Risk Score (PRS)**

In contrasto con l'approccio guidato da ipotesi che ha caratterizzato la ricerca genetica precedente, esaminando specifici loci genetici legati al disturbo, gli studi di associazione sull'intero genoma (genome-wide association studies - GWAS) applicano un approccio empirico, indagando un'associazione tra varianti genetiche comuni (frequenze alleliche minori >1%) e il disturbo. Grazie ai progressi delle tecnologie genetiche come i microarray e chip, l'approccio GWAS offre la possibilità di scansionare milioni di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) lungo il genoma. Gli studi GWAS utilizzano un disegno sperimentale caso-controllo trasversale per rilevare quali varianti alleliche sono più frequenti nei pazienti rispetto ai controlli come marcatori di un'associazione genetica. Il Psychiatric Genomic Consortium (PGC) è stato costituito nel 2007 con l'obiettivo di condurre una "mega-analisi" di dati genotipici e fenotipici individuali (Cichon et al., 2009; Craddock et al., 2009); il gruppo di lavoro sulla schizofrenia del PGC ha combinato i campioni GWAS di 36.989 casi e 113.075 controlli, identificando 108 loci genetici specifici associati alla schizofrenia, 83 dei quali costituivano nuovi risultati (Ripke et al., 2014). Tali marcatori di rischio genetico possono essere

sintetizzati in un punteggio di rischio poligenico (Polygenic Risk Score – PRS), un punteggio individuale che viene calcolato dalla somma ponderata degli alleli associati al disturbo (Lewis & Vassos, 2017; Dudbridge, 2013; Iyegbe, Campbell, Butler, Ajnakina, & Sham, 2014). L'applicazione del PRS ha avuto un impatto importante sulla ricerca genetica per due ragioni principali: 1) la semplicità nel testare l'associazione tra il punteggio e il disturbo consente di replicarla in diversi campioni e quindi di poter stabilire se ci sono effettivamente dei marcatori associati al disturbo tra quelli che contribuiscono al punteggio; 2) il PRS può stimare i rischi individuali per le malattie con maggiore precisione rispetto a una previsione basata sui geni candidati. Infatti, sin dalle sue prime applicazioni, il PRS ha dimostrato un potere predittivo significativo in diverse condizioni mediche (Visscher et al., 2017). Il PRS per la schizofrenia è passato dal 3% (Purcell et al., 2009) al 10% (Ripke et al., 2014; Vassos et al., 2017) di varianza spiegata, grazie all'aumento dell'ampiezza del campione. Sebbene si presupponga che la previsione genetica possa migliorare aumentando la dimensione del campione, l'accuratezza del PRS deve essere considerata alla luce di due punti importanti: 1) il PRS misura solo il contributo delle varianti genetiche comuni, che non comprendono la totalità del rischio genetico; 2) i fattori genetici non spiegano interamente l'eziologia del disturbo.

## **1.5 Epigenetica delle psicosi**

Il termine epigenetica – “sopra la genetica” - è stato proposto per la prima volta dal biologo Conrad Waddington nel 1942 per spiegare la differenziazione cellulare, il modo in cui diversi fenotipi si sviluppano dallo stesso genoma (Tronik & Hunter, 2016). Infatti, i processi epigenetici possono regolare l'espressione genica attraverso modifiche nella struttura della cromatina, senza alterare la sequenza del DNA (Wolffe & Matzke, 1999). Questi processi sono ereditabili mitoticamente e/o meioticamente, ma reversibili, in quanto modificabili dall'ambiente, inteso sia come interno che esogeno. Pertanto, i processi epigenetici possono effettivamente essere considerati come il “pezzo mancante del puzzle eziologico” che collega fattori genetici e ambientali (Dempster et al., 2013). Esistono tre principali meccanismi epigenetici: metilazione del DNA, modificazioni istoniche e

regolazione dei microRNA (Egger, et al. 2004). Di questi, la metilazione del DNA costituisce il meccanismo più indagato in quanto marcatore epigenetico relativamente stabile che imprime al DNA una memoria delle passate interazioni gene-ambiente (Kim & Costello, 2017). La metilazione del DNA consiste nell'aggiunta di un gruppo metilico (CH<sub>3</sub>) alla quinta posizione dell'anello citosina nel contesto dei dinucleotidi CpG citosina-fosfato-guanina sul DNA, spesso raggruppati in "isole CpG" (Smigielski et al., 2020). Le isole CpG si trovano frequentemente nei siti di legame del fattore di trascrizione, come promotori o “*enhancer*”; quindi, la metilazione riduce l'affinità di legame e di conseguenza la trascrizione dell'mRNA (Mill et al., 2008). In altre parole, la metilazione del DNA di solito porta al silenziamento genico, sebbene in realtà sia associata sia all'aumento che alla diminuzione dell'espressione genica (Deaton & Bird, 2011). Negli ultimi due decenni un numero crescente di letteratura ha esaminato i profili di metilazione del DNA nei geni candidati e, più recentemente, utilizzando un approccio a livello di genoma. Gli studi hanno trovato differenze epigenetiche tra i pazienti con schizofrenia e altri disturbi psicotici e controlli, sia nel sangue che nel tessuto cerebrale post-mortem.

### **1.5.1 Geni candidati**

Le analisi dei geni candidati si basavano principalmente su ipotesi a priori secondo cui diversi pattern di metilazione potrebbero spiegare le perturbazioni dei sistemi di neurotrasmissione comunemente associate alla patofisiologia della schizofrenia: dopaminergico, serotoninergico, glutamatergico e GABAergico.

I geni del recettore della dopamina, come DRD2, DRD4 e DRD5, mostravano livelli di metilazione differenziali nel DNA del sangue dei pazienti con schizofrenia rispetto ai controlli (Kordi-Tamandani et al., 2013; Yoshino et al., 2016). La catecol-O-metiltransferasi (COMT) è un altro gene candidato chiave all'interno della struttura dopaminergica che codifica per un enzima coinvolto nella degradazione della dopamina. L'ipermetilazione del gene COMT è stata associata alla schizofrenia solo nei maschi (Gao, et al. 2017); mentre nessuna firma di metilazione correlata alla diagnosi nel

promotore COMT era associata alla schizofrenia nel tessuto della corteccia frontale (Mill et al., 2008). L'ipometilazione del promotore COMT legato alla membrana (MB-) è stata associata alla schizofrenia nelle analisi del tessuto cerebrale del lobo frontale e della saliva (Abdolmaleky et al. 2006; Nohesara et al., 2011). L'ipermetilazione dell'isoforma solubile (S-) della COMT è stata trovata nei leucociti dei casi di schizofrenia rispetto ai controlli (Melas et al. 2012), tuttavia un altro studio non ha trovato questa associazione nei campioni di sangue (Murphy et al. 2005).

Sono stati rilevati pattern di metilazione correlati alla patologia per i geni del recettore e del trasportatore serotoninergico. Le regioni promotrici dei recettori della serotonina HTR1A e HTR2A e i geni del trasportatore della serotonina (5-HTT) sono state trovate ipermetilate nel sangue, nella saliva e nei tessuti cerebrali post-mortem di individui con schizofrenia rispetto ai controlli (Carrard et al., 2011; Abdolmaleky et al., 2011; Abdolmaleky et al., 2014). Al contrario, Melas et al. (2012) non hanno trovato livelli di metilazione differenziali del promotore 5-HTT nei leucociti di pazienti con schizofrenia rispetto ai controlli.

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel cervello, che svolge un ruolo potenziale nella fisiopatologia della schizofrenia (Howes et al., 2015). Una metilazione differenziale è stata riscontrata nei geni dei recettori del glutammato GRM2, GRM5, GRM8, GRIA3, GRIA2 e NR3B e i geni del trasportatore vescicolare del glutammato VGLUT1 e VGLUT2 nei pazienti con schizofrenia (Kordi-Tamandani et al., 2013; Mill et al., 2008 ).

L'acido gamma-aminobutirrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio, probabilmente coinvolto nella schizofrenia e nei relativi deficit cognitivi (Lewis, Hashimoto, Volk, 2005). Il gene della decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD1/GAD67) codifica per un enzima che converte il glutammato in GABA. In diversi tessuti cerebrali post-mortem di pazienti con schizofrenia, i promotori GAD1/GAD67 erano metilati in modo differenziale rispetto ai controlli (Huang et al., 2007; Ruzicka et al., 2015). Un altro importante candidato GABAergico è RELN che codifica per una glicoproteina relina che media i processi di migrazione e posizionamento neuronale nel cervello in via di sviluppo. I risultati sulla metilazione del RELN nel cervello post-mortem e nei tessuti

periferici sono contraddittori. Alcuni studi hanno riscontrato una ipermetilazione del promotore RELN nel tessuto cerebrale di pazienti schizofrenici (Abdolmaleky et al., 2005; Grayson et al., 2005), tuttavia tale associazione non è stata replicata da altri (Tochigi et al., 2008; Ikegame et al. 2013).

Il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) è una neurotrofina che supporta la differenziazione, la maturazione e la sopravvivenza neuronale. È un gene candidato nella patogenesi della schizofrenia, pertanto gli studi hanno tentato di esaminare i profili di metilazione differenziale del BDNF associati alla schizofrenia, ottenendo risultati contrastanti. Alcuni studi hanno rilevato livelli differenziali di BDNF metilato nel tessuto periferico e cerebrale tra pazienti con schizofrenia a confronto con controlli (Kordi-Tamandani et al. 2012; Ikegame et al., 2013; Abdolmaleky et al., 2015); tuttavia, altri studi non hanno confermato questi risultati (Çöpoğlu et al. 2016; Keller et al., 2014).

### **1.5.2 Studi di associazione Epigenome-Wide (EWAS)**

Nel complesso, gli studi gene-candidato hanno prodotto risultati contrastanti. Difatti, la scelta di indagare solo un insieme di geni ristretto sulla base di una conoscenza a priori potrebbe comportare che altri geni con funzione biologica fino ad oggi sconosciuta, ma che hanno un'influenza sullo sviluppo di tratti complessi, vengano ignorati. Al contrario, le strategie esplorative empiriche, come gli studi di associazione epigenome-wide (EWAS), esaminano le associazioni tra variazione metilomica ed esposizioni ambientali o fenotipi clinici attraverso l'intero genoma (Murphy & Mill, 2014). La tecnologia utilizzata per le analisi di metilazione dell'intero genoma è notevolmente migliorata negli ultimi anni in termini di sensibilità e numero di siti CpG esaminati (ora più di 450.000).

Il primo studio EWAS sulla schizofrenia è stato pubblicato da Mill et al. (2008); differenze nella metilazione del DNA associate alla malattia sono state rilevate nelle regioni maggiormente coinvolte nella neurotrasmissione glutamatergica e GABAergica e nello sviluppo cerebrale. Successivamente, sono stati condotti diversi studi utilizzando diverse tecniche per esaminare i modelli di metilazione

in diversi tessuti sia cerebrali che periferici (sangue o saliva). Questa eterogeneità metodologica costituisce un limite per il confronto dei risultati ottenuti dai diversi studi a livello di singoli siti CpG, geni o regioni differenzialmente metilate (DMR), causando spesso una scarsa replicabilità. Nondimeno, esiste un certo grado di accordo tra i risultati presenti in letteratura che, integrati da analisi dei pathway e ontologia genica, possono fornire nuove informazioni sui processi neurobiologici coinvolti nella schizofrenia.

Le analisi del profilo epigenomico generalmente identificano un gran numero di singole CpG o posizioni di metilazione differenziale (DMP) e geni corrispondenti. Gli studi EWAS sulla schizofrenia non hanno rilevato gli stessi geni *top* (derivati dalle DMP più significative); tuttavia, confrontando le liste di geni significativi di ogni studio, diversi geni sono stati replicati in diversi studi. Ad esempio, in almeno quattro studi indipendenti sono stati trovati pattern di metilazione differenziale dei seguenti geni: PRKD2 (Aberg et al., 2014; Pidsley et al., 2014; Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016), NOTCH4 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Kinoshita et al., 2013), NCOR2 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Kinoshita et al., 2013), PTPRN2 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Kinoshita et al., 2013; Castellani et al., 2015), FOXN3 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Aberg et al., 2014; Kinoshita et al., 2014), FOXP1 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Aberg et al., 2014; van den Oord et al., 2016), MYT1L (Wockner et al., 2014; Pidsley et al., 2014; Aberg et al., 2014; Kinoshita et al., 2014), PTGER4 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Dempster et al., 2011), RPP21 (Mill et al., 2008; Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014), TRERF1 (Mill et al., 2008; Wockner et al., 2014; Aberg et al., 2014; Kinoshita et al., 2014), WDR20 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Kinoshita et al., 2013), ADCY6 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Dempster et al., 2011), AUTS2 (Mill et al., 2008; Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014) e C7orf50 (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Kinoshita et al., 2014; Kinoshita et al., 2013). È interessante notare che questi geni sono stati trovati significativi in diversi tipi di



tessuto. Inoltre, alcuni geni candidati sono stati identificati attraverso analisi a livello di metiloma, come COMT (Wockner et al., 2014; Hannon et al., 2016; Chen et al., 2014), GAD1, RELN (Aberg et al., 2014) e BDNF (Hannon et al., 2016).

## **Capitolo 2. Il riconoscimento delle emozioni facciali**

### **2.1 Introduzione**

Il presente capitolo intende fornire un adeguato sfondo teorico alla presenza di deficit di riconoscimento delle emozioni facciali (Facial Emotion Recognition – FER) nelle psicosi, in relazione alla genetica ed epigenetica di questi disturbi. Si ipotizza che il FER possa avere un ruolo di fenotipo intermedio dei disturbi psicotici; pertanto, nel paragrafo seguente viene fornita una definizione di tale concetto, seguita da evidenze rispetto all'abilità cognitiva generale come fenotipo intermedio delle psicosi. Successivamente verrà presentata in maniera dettagliata la letteratura sul FER nelle psicosi.

### **2.2 Il concetto di fenotipo intermedio**

Si definisce fenotipo intermedio (o endofenotipo) un tratto quantitativo di vulnerabilità che si trova sulla stessa pathway di causalità del disturbo ed è funzionalmente associato con aspetti relativi alle sue caratteristiche cliniche principali.

Gottesman e Gould (Gottesman & Gould, 2003) hanno proposto i seguenti criteri per definire un endofenotipo:

1. è associato alla malattia nella popolazione generale;
2. è ereditabile;
3. è primariamente stato-indipendente;
4. co-segrega con la malattia all'interno delle famiglie esaminate;
5. è più frequente tra i familiari non affetti dei pazienti che nella popolazione generale;
6. è maggiormente associato alla malattia in questione che a qualsiasi altra patologia.

Questo concetto ha attirato un'attenzione significativa nel campo dei disturbi complessi come la schizofrenia poiché si ipotizza che i fenotipi intermedi siano geneticamente meno complessi e siano

influenzati in modo più diretto dai geni di rischio per il disturbo (Preston & Weinberger, 2005; Wickham & Murray, 1997).

### **2.3 Abilità cognitiva**

A partire dalla definizione di Kraepelin di *dementia praecox*, il deterioramento cognitivo è stato considerato una caratteristica fondamentale della schizofrenia e successivamente un'importante caratteristica patognomonica dell'intero spettro psicotico. I deficit cognitivi si presentano con gradi di severità differenti nei disturbi psicotici, con una compromissione più grave riscontrata nella schizofrenia rispetto alle psicosi affettive (McCleery & Nuechterlein, 2019; Zanelli et al., 2010). I pazienti psicotici tendono a presentare un QI inferiore e presentano una compromissione in specifici domini cognitivi, come la velocità di elaborazione, la memoria di lavoro e a lungo termine, l'attenzione, le funzioni esecutive e di *social cognition* rispetto ai controlli non psicotici (Bora et al., 2009). Ampia letteratura ha dimostrato come i deficit cognitivi siano già presenti al momento del primo episodio, tra gli individui ad altissimo rischio (Ultra High Risk – UHR) per la psicosi, e in grado minore tra i parenti di primo grado non affetti di pazienti psicotici, rappresentando quindi indicatori di vulnerabilità per la malattia. In effetti, è stato suggerito che il deterioramento cognitivo possa fungere da endofenotipo o fenotipo intermedio (Hubbard et al., 2016; Lencz et al., 2014). Gli studi sui gemelli e GWAS hanno trovato una significativa sovrapposizione genetica tra cognizione e schizofrenia (Liebers et al., 2016; McIntosh et al., 2013; Touloupoulou et al., 2007, 2019); fornendo delle evidenze rispetto a deficit nelle capacità cognitive generali e in domini specifici - come la memoria di lavoro - come fenotipo intermedio nei disturbi psicotici (Mark & Touloupoulou, 2016; Park & Gooding, 2014).

### **2.5 Riconoscimento delle emozioni facciali**

I pazienti con psicosi tendono a presentare deficit nella *social cognition*, che si riferisce all'insieme dei processi psicologici coinvolti nella percezione, codifica, memorizzazione, recupero e regolazione

delle informazioni sulle altre persone e sul sé (Penn et al., 2007). Il riconoscimento delle emozioni facciali è un dominio chiave della *social cognition* che è stato ampiamente studiato nell'ambito della schizofrenia e in altri disturbi psicotici. I deficit nel riconoscimento delle emozioni facciali – una componente chiave del costrutto – rappresentano un dato ampiamente replicato nella schizofrenia (Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010; Savla et al., 2013). Deficit nel riconoscimento globale degli affetti facciali sono stati riscontrati all'esordio della psicosi con la stessa gravità degli stadi più avanzati della malattia (Addington et al., 2006), specialmente per le emozioni negative (Barkl et al., 2014; Bosnjak Kuharic et al., 2018; Daros et al., 2014). Se i deficit riguardino il riconoscimento di tutte le emozioni, o se invece la capacità di riconoscimento si differenzia tra le emozioni richiede ancora ulteriori indagini, tuttavia la letteratura sull'argomento fino ad oggi (Barkl et al., 2014; Bosnjak Kuharic et al., 2018; Caldiroli et al., 2016) suggerisce che i deficit più importanti siano relativi al riconoscimento della paura e/o della rabbia. È stato riportato come il riconoscimento delle emozioni facciali rimanga stabile nelle psicosi in un periodo di follow-up di 3 anni (Catalan et al., 2016; Maat et al., 2015).

### **2.5.1 Associazione del FER con la vulnerabilità psicotica**

Gli studi che hanno indagato il riconoscimento delle emozioni facciali negli individui a rischio genetico di psicosi suggeriscono che i deficit del FER possano avere un ruolo nel conferire vulnerabilità per i disturbi psicotici. Kohler (Kohler et al., 2014) ha confrontato le performance di riconoscimento delle emozioni tra pazienti affetti da schizofrenia e campioni di individui raggruppati in base al grado di rischio per la malattia (rischio clinico elevato, rischio genetico e controlli sani). I risultati hanno mostrato marcati deficit nel riconoscimento delle emozioni sia nei pazienti affetti da schizofrenia che negli individui ad alto rischio clinico. Il gruppo a rischio genetico, costituito da fratelli di probandi nel gruppo schizofrenico, ha ottenuto risultati peggiori rispetto ai controlli ma migliori rispetto agli individui ad alto rischio clinico e ai fratelli schizofrenici. Allo stesso modo, Andric (Andric et al., 2016) ha riferito che i fratelli non affetti dalla malattia tendono a mostrare

risultati intermedi rispetto ai parenti affetti e ai controlli sani nella capacità di riconoscimento delle emozioni facciali, specialmente per i volti arrabbiati. Questo continuum che caratterizza le performance dei pazienti, dei loro familiari e dei controlli (Andric et al., 2016; Bediou et al., 2018; Kohler et al., 2014; Ruocco et al., 2014) supporta l'ipotesi che il riconoscimento delle emozioni possa essere un indicatore di vulnerabilità per i disturbi psicotici. Pertanto, si ipotizza che il riconoscimento delle emozioni possa configurarsi come fenotipo intermedio che, come con altri domini cognitivi, è risultato essere poligenico (Robinson et al., 2015; Coleman et al., 2017).

### **2.5.2 Risultati genetici**

Contrariamente agli studi sui familiari, gli studi che hanno esaminato l'associazione genetica tra disturbi psicotici e capacità di riconoscimento delle emozioni facciali hanno ottenuto risultati contrastanti. Recentemente Germine (Germine et al., 2016) ha trovato un'associazione tra PRS per la schizofrenia e *social cognition* – in particolare, l'efficienza di identificazione delle emozioni facciali – in due diversi campioni di popolazione che complessivamente ricoprivano dall'infanzia alla giovane età adulta, suggerendo un potenziale ruolo del riconoscimento delle emozioni nel rischio genetico per la schizofrenia. Al contrario, Xavier (Xavier et al., 2018) non ha riscontrato alcuna associazione tra SZ PRS e il riconoscimento generale delle emozioni facciali in circa 700 pazienti con schizofrenia cronica; così come Coleman (Coleman et al., 2017) non ha trovato alcuna associazione, dopo la correzione per *multiple testing*, tra i punteggi di rischio poligenico per i disturbi mentali e la capacità di riconoscimento delle emozioni facciali (né generale né specifica) in un'ampia coorte di popolazione di circa 4.000 bambini di età compresa tra 8 anni. Sebbene lo studio di Coleman sia lo studio con maggiore *power* fino ad oggi presente in letteratura per esaminare questo argomento, è possibile che il rischio genetico per la schizofrenia si manifesti attraverso la comparsa di deficit di riconoscimento delle emozioni solo dopo gli 8 anni. Un recente studio di neuroimaging che ha testato l'associazione tra SZ PRS e attività cerebrale durante un compito di percezione emotiva, ha riportato che i controlli adulti con SZ PRS più elevato presentavano un'eccessiva attivazione dei correlati

neurali implicati nella percezione emotiva in risposta a stimoli di minaccia (Dzafic et al., 2018). È stato inoltre riscontrato che un PRS SZ più elevato è associato a una minore correlazione interregionale con il segnale BOLD e il volume della materia grigia attraverso la rete di elaborazione del volto in risposta a volti paurosi (Lieslehto et al., 2019).

### **2.5.3 Risultati epigenetici**

Gli studi epigenetici sul riconoscimento delle emozioni presenti in letteratura sono studi su geni candidati che si sono concentrati principalmente sul gene del recettore dell'ossitocina (OXTR) e sul gene strutturale per l'ossitocina (OXT). I risultati ottenuti rilevano una maggiore metilazione del DNA associata a una minore capacità di riconoscimento delle emozioni, in particolare il riconoscimento della rabbia (Haas et al., 2016), e una maggiore attività nell'amigdala e nelle regioni responsabili della percezione dei visi durante la visione di espressioni facciali negative (Puglia et al., 2015) in adulti che non riportavano disturbi neurologici o psichiatrici. Una ipermetilazione del gene OXTR è stata riscontrata in associazione a ridotte capacità di riconoscimento delle emozioni anche in individui con disturbo dello spettro della schizofrenia rispetto ai controlli (Rubin et al., 2016). Ad oggi l'associazione tra FER e psicosi non è stata indagata mediante studi EWAS.

## **Capitolo 3. Metodi**

### **3.1 Introduzione**

Lo scopo generale di questo progetto di dottorato è indagare se i deficit nel riconoscimento delle emozioni facciali siano associati a disturbi psicotici e fornire evidenze al fine di considerare il FER un fenotipo intermedio. Pertanto, sono state esaminate le associazioni del FER sia con le varianti di rischio genetico comuni sia con i profili di metilazione del DNA in un ampio campione di individui con primo episodio di psicosi (FEP) e di controlli basati sulla popolazione dallo studio EU-GEI. Inoltre, è stato valutato l'effetto delle capacità di riconoscimento delle emozioni facciali sulla sintomatologia subclinica dopo 8 anni in un campione di individui non psicotici dello studio Sicilian Genetics and Psychosis (SGAP) Follow-up study.

### **3.2 Scopi**

Gli scopi principali sono:

1. Indagare il riconoscimento globale e specifico delle emozioni nelle espressioni facciali al primo episodio psicotico.
2. Esaminare l'associazione tra riconoscimento delle emozioni facciali e la vulnerabilità genetica per i disturbi psicotici.
3. Esaminare le associazioni tra riconoscimento delle emozioni facciali e i profili di metilazione del DNA.
4. Analizzare se le prestazioni di riconoscimento delle emozioni facciano possano predire dei cambiamenti nel tempo nelle esperienze simil-psicotiche di individui non psicotici.

### **3.3 Ipotesi**

Le ipotesi testate sono le seguenti:

1. I pazienti con FEP mostreranno una performance peggiore al riconoscimento delle emozioni, specialmente di paura e rabbia, rispetto ai controlli.
2. Il punteggio di rischio poligenico per la schizofrenia (SZ PRS) sarà associato a una minore capacità di riconoscimento delle emozioni, in particolare per quanto riguarda la paura e la rabbia.
3. La presenza di una minore capacità di riconoscimento delle emozioni facciali sarà correlata a una presentazione più frequente nel tempo di esperienze simil-psicotiche e livelli più alti di schizotipia nella popolazione di controllo.

Le indagini relative alle associazioni tra il FER e i profili di metilazione del DNA sono esplorative e pertanto non guidate da ipotesi specifiche.

### **3.4 Lo studio The European network of national schizophrenia networks studying Gene-Environment Interactions – EU-GEI**

Il progetto di ricerca europeo EU-GEI è uno studio multi-centrico di incidenza e caso-controllo sui primi episodi psicotici. Lo studio EU-GEI è stato condotto in un periodo compreso tra 1/5/2010 e 1/4/2015 in 17 siti, in aree sia urbane sia rurali, in Inghilterra, Francia, Paesi Bassi, Italia, Spagna e Brasile, con l'obiettivo di indagare:

- le variazioni nell'incidenza all'interno e tra i paesi, considerando le differenze relative al livello di urbanizzazione e alle distribuzioni etniche;
- il ruolo di molteplici fattori di rischio ambientali e genetici, e le loro interazioni, nello sviluppo di disturbi psicotici.

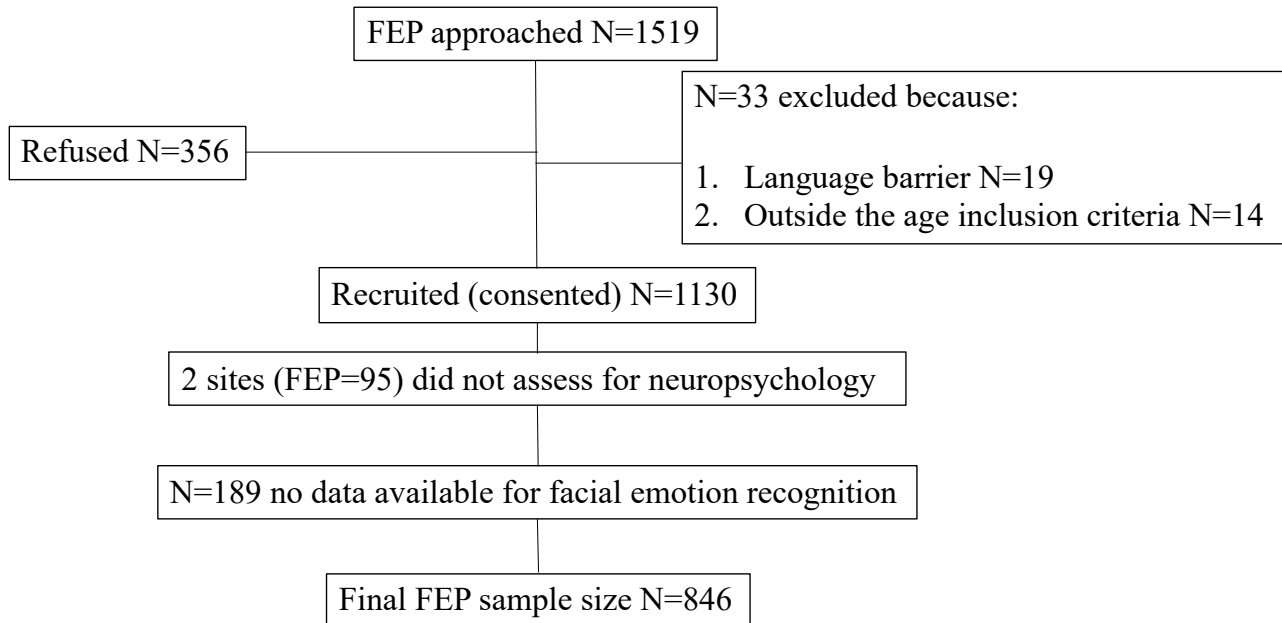
Il campione di incidenza comprendeva 2774 individui con un primo episodio di psicosi. Di questi, 1519 sono stati contattati e 1130 hanno firmato il consenso per partecipare allo studio caso-controllo (vedi figura 1). Inoltre, sono stati reclutati e valutati 1497 controlli. I partecipanti che avevano completato le misure Degraded Facial Affect Recognition (DFAR) e Benton Facial Recognition Test



(BFRT) sono stati inclusi nel presente studio.

**Figure 1** flowchart del reclutamento dei FEP (First Episode Psychosis).

Figure 1. FEP recruitment flowchart



### 3.4.1 Reclutamento dei casi e dei controlli

I pazienti con un primo episodio di psicosi (FEP) sono stati reclutati attraverso *screening* regolari nei servizi di salute mentale al fine di identificare tutti gli individui di età compresa tra 18 e 64 anni con un primo episodio di psicosi. I pazienti sono stati inclusi se hanno soddisfatto i seguenti criteri durante il periodo di reclutamento: (a) età compresa tra 18 e 64 anni; (b) presentazione con diagnosi clinica di FEP non trattato (codici F20-F33 ICD-10); (c) residente nell'area di reclutamento al FEP. I criteri di esclusione erano: (a) precedente contatto con i servizi psichiatrici per psicosi; (b) sintomi psicotici con qualsiasi evidenza di causalità organica; e (c) sintomi psicotici transitori risultanti da intossicazione acuta (ICD-10: F1x.5).

I criteri di inclusione per i controlli erano: a) età compresa tra 18 e 64 anni; b) residenti nell'area di reclutamento al momento del consenso allo studio; c) sufficiente padronanza della lingua primaria in ogni sito per completare le valutazioni; e d) nessun disturbo psicotico attuale o passato. Per selezionare un campione di controlli rappresentativo delle popolazioni locali in relazione a età, sesso

ed etnia, è stata adottata una combinazione di campionamento casuale e per quote. Le quote sono state stabilite sulla base dei dati demografici disponibili e successivamente raggiunte utilizzando una varietà di metodi di reclutamento, tra cui: 1) campionamento casuale da elenchi di indirizzi postali (ad esempio, a Londra); 2) campionamento casuale stratificato tramite elenchi dei medici di base selezionati casualmente (ad esempio, a Londra e Cambridge); e 3) approcci *ad hoc* (ad es. pubblicità su Internet e sui giornali, volantini nelle stazioni locali, negozi e centri per l'impiego). Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato dopo la spiegazione completa dello studio. L'approvazione etica è stata fornita dai comitati etici in ciascuno dei siti di ricerca.

### **3.4.2 Raccolta e gestione dei dati**

I dati demografici, clinici, sociali, cognitivi e biologici sono stati raccolti utilizzando questionari, test e procedure precedentemente validati. Il *training* dei ricercatori responsabili delle valutazioni è stato eseguito all'inizio e durante lo studio e l'*inter-rater reliability* è stata valutata annualmente (0,70 – 0,91). Il *data-entry* è stato gestito localmente utilizzando un sistema crittografato online su un software commerciale (4D) adattato per lo studio. I campioni di sangue o di saliva sono stati completamente resi anonimi tramite identificazione con codice a barre e conservati localmente presso strutture di ricerca clinica approvate. Sono stati inviati all'Istituto MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics a Cardiff (Regno Unito) per la genotipizzazione. I profili di metilazione del DNA sono stati elaborati dal gruppo Complex Disease Epigenetics Group dell'University of Exeter (Regno Unito). Al termine della raccolta, i dati sono stati accuratamente controllati e ripuliti da un piccolo numero di ricercatori esperti.

### **3.4.3 Misure**

Le informazioni dettagliate su età, sesso ed etnia sono state raccolte da casi e controlli utilizzando il Medical Research Council (MRC) Sociodemographic Schedule (Mallett, 1997).

Il sistema OPERational CRITera (OPCRIT) (McGuffin et al., 1991) è stato utilizzato per valutare i diversi aspetti della psicopatologia nei casi. Questo strumento include una checklist di item psicopatologici e algoritmi per ottenere una diagnosi secondo i diversi criteri nosografici (DSM IV e ICD 10). Dall'OPCRIT è stato sviluppato un modello bi-fattoriale composto da una dimensione sintomatologica generale e cinque dimensioni specifiche di sintomi psicotici (positivo, negativo, disorganizzazione, mania e depressione) (Quattrone et al., 2019).

Il questionario *self-report* Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) è stato utilizzato per rilevare le esperienze simil-psicotiche (Psychotic Like Experiences - PLE) nei controlli (<http://www.cape42.homestead.com/>). Precedenti analisi fattoriali effettuate sul CAPE hanno mostrato una struttura a tre fattori di dimensioni positiva, negativa e depressiva (Stefanis et al., 2002). La forma abbreviata della Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III (Blyler et al., 2000; Velthorst et al., 2013) è stata somministrata come indicatore dell'abilità cognitiva generale (QI).

Il Degraded Facial Affect Recognition (DFAR) (van't Wout et al., 2004) è un test computerizzato impiegato per valutare il riconoscimento delle emozioni facciali utilizzando fotografie degradate che ritraggono 4 attori diversi (due maschi e due femmine), la cui espressione rappresenta 4 emozioni: rabbia, paura, felicità ed espressione neutrale. Ai partecipanti è stato chiesto di indicare l'emozione espressa in ciascun volto premendo un pulsante della tastiera. Le variabili generate sono state la percentuale di espressioni facciali totali correttamente riconosciute (DFAR totale), neutre (DFAR neutrale), felici (DFAR felice), paurose (DFAR paura) e arrabbiate (DFAR rabbia). È stato anche calcolato il tipo di interpretazione errata per ciascuna emozione. I partecipanti che hanno ottenuto un punteggio pari o inferiore al livello di casualità ( $\leq 25$ ) al DFAR totale (FEP N=14, controlli N=17) sono stati esclusi poiché probabilmente non effettivamente impegnati nel compito.

Il Benton Facial Affect Recognition test (BFRT) (Benton & Van Allen, 1968) è una misura della capacità di riconoscere volti sconosciuti non emotivi. In questo progetto è stata somministrata la forma abbreviata del test, il cui punteggio è stato inserito come covariata nelle analisi del DFAR per tenere conto della capacità generale di riconoscimento facciale.

### 3.4.4 Genotipizzazione e calcolo del Polygenic Risk Score

Il rischio genetico del campione caso-controllo EU-GEI (N=2.169; campioni dei casi N=920, campioni dei controlli N=1.248) è stato valutato utilizzando il DNA estratto da due campioni da 9 ml di sangue venoso (N=1.857) e/o tramite campioni di saliva (N=312). I campioni sono stati genotipizzati utilizzando un array di genotipizzazione personalizzato Illumina HumanCoreExome-24 BeadChip contenenti sonde per 570.038 varianti genetiche (Illumina Inc., San Diego, CA, USA). I dati sul genotipo sono stati trattati utilizzando il pacchetto GenomeStudio, trasferiti in formato PLINK. Per il *quality control* del genotipo, sono stati esclusi gli SNPs con frequenza allelica minore <0,5%, equilibrio Hardy-Weinberg  $p < 10^{-6}$ , missingness >2%. Per il controllo di qualità del campione, sono stati esclusi i campioni con genotipo mancante >2%, eterozigosi  $F_{het} > 0,14$  o  $< -0,11$  e quelli che presentavano discrepanza tra sesso genotipo-fenotipo o raggruppati nel cluster di discendenza africana nell'analisi delle componenti principali (PCA) (N=170). La PCA è stata applicata ai dati del genotipo per rilevare e correggere la nostra analisi per la stratificazione della popolazione (Price et al., 2006). Il campione finale di 1.720 individui (1.112 di discendenza europea, 608 di qualsiasi altra discendenza ma non nera africana) comprendeva 1.041 controlli e 679 pazienti. L'imputazione è stata eseguita tramite il Michigan Imputation Server, utilizzando il pannello di riferimento dell'Haplotype Reference Consortium con il software Eagle per inferire la fase dell'aplotipo e Minimac3 per l'imputazione del genotipo (Das et al., 2016; Loh et al., 2016; McCarthy et al., 2016). Sono state escluse le varianti imputate con  $r^2 < 0,6$ , MAF < 0,1% o *missingness* > 1%. I punteggi di rischio poligenico per schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore sono stati costruiti utilizzando, come *training dataset*, i risultati delle ultime mega-analisi disponibili dello Psychiatric Genomics Consortium (PGC) (Ripke et al., 2014; PGC, 2018; Stahl et al., 2019; Ripke et al., 2013). In PRSice, il numero di alleli di rischio nel campione target è stato ponderato in base al rapporto di probabilità logaritmico (*log odds ratio*) per ciascun allele negli studi GWAS sopracitati e sommato ottenendo i punteggi di rischio poligenici (PRSs), considerando come valore

soglia di P-value degli SNPs=0.05 (selezionato a priori). Gli individui di discendenza africana omogenea sono stati esclusi poiché lo SZ PRS, calcolato in base ai risultati del PGC2, non è riuscito a spiegare una percentuale significativa della varianza in questa popolazione ( $R^2=1,1\%$ ,  $p=0,004$ ), come riportato da altri studi (Purcell et al., 2009; Vassos et al., 2017).

### 3.4.5 Profilo di metilazione del DNA genome-wide

I campioni di DNA genomico estratti dal sangue, diluiti a una concentrazione di  $\sim 50 \text{ ng}/\mu\text{l}$ , sono stati trattati con bisolfito di sodio utilizzando il kit di metilazione del DNA EZ-96 (Zymo Research, CA, USA) e quantificati utilizzando Illumina Infinium HumanMethylationEPIC BeadChip (Illumina Inc) su un Illumina iScan Sistema (Illumina) seguendo il protocollo standard dei produttori. I campioni sono stati assegnati in modo casuale a chip e piastre per garantire un'equa distribuzione di casi e controlli tra gli array e ridurre al minimo i *batch effects* (effetti di gruppo). I dati grezzi sono stati importati da file .idat nell'ambiente statistico R e sottoposti a un processo di *quality control*. Ciò includeva i seguenti passaggi: (a) controllo dell'intensità del segnale metilato e non metilato, escludendo le sonde con segnale  $<1500 \text{ bp}$ ; (b) verificare l'efficienza della conversione con bisolfito di sodio, escludendo eventuali campioni con  $<85\%$  di conversione; (c) verifica della corrispondenza di genere; (d) confronto con i dati del genotipo attraverso le sonde SNP, rimuovendo quelli con una correlazione  $<0,9$ ; (e) rimuovere le sonde con un valore p di rilevamento  $>0,05$  nell'1% dei campioni identificati dalla funzione *pfilter* del pacchetto *wateRmelon* in R. I dati sulla metilazione del DNA sono stati convertiti in valori  $\beta$ , compreso tra 0 (completa non metilazione) e 1 (completa metilazione) utilizzando la funzione *dasen* nel pacchetto *wateRmelon* (Pidsley et al., 2013). L'algoritmo di Houseman (Houseman et al., 2012) è stato utilizzato per stimare la composizione cellulare (inclusi monociti, CD8T, CD4T, natural killer, cellule B e granulociti). Un punteggio relativo al fumo (*smoking score*) è stato calcolato dai dati seguendo il metodo descritto da Elliott et al. (2014).

I partecipanti EU-GEI con dati completi su DNAm, DFAR e BFRT sono stati inclusi portando a un set di dati finale di 732 partecipanti (285 casi FEP e 447 controlli). Tutte le analisi statistiche di pre-elaborazione e downstream dei dati sono state eseguite utilizzando R versione 3.6.0.

### 3.4.6 Analisi statistiche

Le analisi fenotipiche caso-controllo e di associazione genetica sono state condotte in STATA 15 (StataCorp., 2017). Per esaminare le differenze di età, sesso, etnia, QI, BFRT e punteggi DFAR tra casi e controlli sono state calcolate le statistiche descrittive tramite test del chi quadrato e t test. Sono stati stimati modelli lineari a effetti misti per analizzare la relazione tra i punteggi DFAR complessivi e delle singole emozioni e lo stato caso/controllo, controllando per età, sesso, etnia, BFRT e QI come effetti fissi e *country* come effetto casuale. Questo tipo di analisi è stato ripetuto inserendo come variabili dipendenti le tipologie di errore per ciascuna emozione. I coefficienti di regressione rappresentano la forza dell'associazione tra il riconoscimento delle emozioni e lo stato caso/controllo. Per indagare se una minore capacità di riconoscimento delle emozioni fosse associata alla vulnerabilità genetica per schizofrenia, disturbo bipolare e depressione maggiore, i SZ, BP e MDD PRSs sono stati considerati come predittori in modelli lineari a effetti misti controllando per caso/controllo, età, sesso, BFRT, QI e 20 *principal components* (PC) come effetti fissi e *country* come effetto casuale. Il nostro interesse principale nell'analisi PRS era quello di esaminare le relazioni tra il PRS per la schizofrenia e il riconoscimento delle emozioni facciali negative (paura e rabbia). Altre analisi PRS sono di interesse secondario. Pertanto, in accordo con Rothman (Rothman, 1990), non sono state applicate correzioni per test multipli.

Le analisi di associazione epigenome-wide sono indagini di tipo esplorativo con l'obiettivo di rilevare associazioni tra i punteggi DFAR e pattern di metilazione differenziale (*Differentially Methylated Positions* – DMPs) dell'intero genoma nei casi e controlli separatamente. A questo scopo sono stati calcolati modelli di regressione lineare utilizzando il comando *lme* in R. I modelli sono stati controllati per età, sesso, composizione cellulare, *smoking score*, farmacoterapia, *batch effects*,

BFRT, QI, *country*. Per tenere conto della eterogeneità della popolazione in esame, sono state calcolate e incluse nei modelli 10 *principal components*. È stata considerato come valore soglia di significatività quello suggerito per le associazioni *epigenome-wide* pari a  $p < 3.6 \times 10^{-8}$ .

### **3.5 Sicilian Genetics and Psychosis (SGAP) Follow-up study**

Lo SGAP Follow-up Study è uno studio di follow-up del precedente studio caso-controllo SGAP (n. 03/07 del 07/03/07) che includeva N=60 pazienti al primo esordio psicotico reclutati nei Servizi di Salute Mentale di Palermo e N=100 controlli rappresentativi della popolazione generale della città di Palermo allo scopo di indagare l'interazione gene-ambiente come causa dei disturbi psicotici. Lo studio di follow-up si proponeva di contribuire all'identificazione di nuove configurazioni genetiche ed epigenetiche che, in interazione con i fattori ambientali, possono contribuire a differenti traiettorie nei disturbi psicotici a otto anni dal primo esordio. Lo studio ha ottenuto parere favorevole dal Comitato Bioetico Palermo 1 dell'A.O.U.P. "P. Giaccone" (n.11/2019 del 16/12/2019).

#### **3.5.1 Reclutamento dei partecipanti**

Il campione reclutato è composto da 17 individui, 8 donne e 9 uomini, precedentemente coinvolti nello studio SGAP come popolazione di controllo e che avevano acconsentito a essere coinvolti al follow-up. I partecipanti sono stati contattati telefonicamente, via e-mail e per mezzo posta per essere nuovamente informati in modo dettagliato su procedure e implicazioni dello studio. Tutti i partecipanti hanno preso visione e firmato un consenso informato scritto.

#### **3.5.2 Raccolta e gestione dei dati**

A causa dell'emergenza sanitaria per SARS-CoV-2, le attività di ricerca si sono svolte esclusivamente per via telematica. Tale modalità ha comportato una riduzione della batteria testologica e l'impossibilità di ripetere i compiti di *social cognition*. L'intervista è stata condotta tramite la piattaforma Google Meet, il tempo medio dell'intervista è stato di 60-70 minuti. Si è provveduto a

digitalizzare in formato Google Moduli i test che prevedono la modalità autosomministrata. I dati sono stati archiviati nel database dello studio pseudo-anonimizzato. Ogni partecipante è stato anonimizzato mediante l'assegnazione di un ID univoco.

### **3.5.3 Misure**

Le informazioni sociodemografiche riguardo a età, sesso, etnia, situazione abitativa, stato relazionale, occupazione lavorativa e livello di istruzione sono state raccolte nuovamente al follow up tramite la Medical Research Council (MRC) Sociodemographic Schedule (Mallett, 1997).

La Structured Interview for Schizotipia-Revised (SIS-R), è un'intervista strutturata standardizzata che indaga un'ampia gamma di segni e sintomi schizotipici, nata per la valutazione dei familiari non affetti dei pazienti schizofrenici. Dal calcolo dei punteggi ottenuti ai singoli item, viene estratto un punteggio globale e due dimensioni della schizotipia: positiva e negativo-disorganizzata. La SIS-R è stata somministrata sia al baseline che al follow-up.

Il questionario *self-report* Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) è stato utilizzato per rilevare le esperienze simil-psicotiche (Psychotic Like Experiences - PLE) nei controlli. I punteggi agli item sono stati sintetizzati in un punteggio totale e nelle dimensioni positiva, negativa e depressiva. Anche il CAPE è stato somministrato al baseline e al follow up.

Il Degraded Facial Affect Recognition (DFAR) (van't Wout et al., 2004) è stato somministrato al baseline tramite batteria computerizzata per valutare il riconoscimento delle emozioni facciali. Per gli obiettivi del presente progetto di dottorato sono state utilizzate come variabili la percentuale di espressioni facciali totali correttamente riconosciute (DFAR totale), paurose (DFAR paura) e arrabbiate (DFAR rabbia).

### **3.5.4 Analisi statistiche**

Le analisi dei dati sono state elaborate in STATA 15 (StataCorp., 2017). Sono state calcolate le medie e le deviazioni standard di età al baseline e al follow-up e gli anni trascorsi tra le due valutazioni.



Sono state calcolate le frequenze percentuali per il sesso degli intervistati. Il test McNemar è stato impiegato per valutare le differenze tra baseline e follow-up dello status relazionale, lavorativo e di indipendenza abitativa. Il test Wilcoxon è stato impiegato per valutare le differenze tra baseline e follow-up negli anni di scolarità del campione, nei punteggi totali del CAPE e delle sue tre dimensioni (positiva, negativa, depressiva), nei punteggi totali della SIS-R e delle sue due dimensioni (positiva e negativo-disorganizzata).

Per testare l'associazione del DFAR al baseline con le dimensioni del CAPE e della SIS-R nel tempo, è stato calcolato per ogni dimensione un *change score*, sottraendo dal punteggio del follow-up il punteggio del baseline. Successivamente, è stato calcolato il coefficiente di correlazione Pearson per valutare la presenza di un'associazione del DFAR totale, paura e rabbia con i *change score* del CAPE e della SIS-R.

## Capitolo 4. Risultati

### 4.1 Studio EU-GEI

Nei paragrafi seguenti sono riportati i risultati relativi alle associazioni genetiche, tramite l'uso del punteggio di rischio poligenico, ed epigenetiche, mediante profili di metilazione del DNA, con il riconoscimento delle emozioni facciali nel campione caso-controllo dello studio EU-GEI (vedi capitolo 3).

#### 4.1.1 Caratteristiche del campione

I pazienti al FEP e i controlli sono stati inclusi nello studio corrente se erano disponibili dati sia su DFAR che su BFRT, per cui il nostro campione è stato composto da 828 pazienti FEP e 1.308 controlli. I pazienti erano più giovani (età media=30,9±10,6 vs. 36,2±13;  $t=9,9$ ,  $p<0,001$ ), più frequentemente uomini [61,8% (512) vs. 47,4% (620);  $\chi^2(1)=42,4$ ,  $p<0,001$ ], e appartenenti a minoranze etniche ( $\chi^2(5)=49,3$ ,  $p<0,001$ ) rispetto ai controlli (Tabella 1). Le suddette differenze sono quelle attese quando si confrontano i pazienti psicotici con la popolazione generale. La tabella 1 mostra anche che i punteggi del QI erano più bassi nei casi rispetto ai controlli.

**Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cognitive del campione.**

|                  | Controls N=1277 | FEP N=785   | Df   | Test Statistics | p value |
|------------------|-----------------|-------------|------|-----------------|---------|
| Age (mean; sd)   | 36.1 (12.9)     | 30.7 (10.6) | 2060 | T=9.8           | p<0.001 |
| Sex (male %; N)  | 47.6 (608)      | 62 (487)    | 1    | Chi2=40.6       | p<0.001 |
| Ethnicity (%; N) |                 |             |      |                 |         |
| White            | 77.4 (988)      | 65.4 (513)  | 5    | Chi2=42.4       | p<0.001 |
| Black            | 8.5 (108)       | 14.3 (112)  |      |                 |         |
| Mixed            | 8.6 (110)       | 10.8 (85)   |      |                 |         |
| Asian            | 2.3 (30)        | 3.1 (24)    |      |                 |         |
| North African    | 1.6 (20)        | 4.2 (33)    |      |                 |         |
| Other            | 1.6 (21)        | 2.2 (17)    |      |                 |         |
| IQ (mean; sd)    | 102.8 (17.6)    | 86.2 (18)   | 1978 | T=20.2          | p<0.001 |

Nota: IQ, intelligence quotient.

#### 4.1.2 FER e psicosi

Tutti i punteggi DFAR e BFRT erano inferiori nei pazienti rispetto ai controlli (Tabella 2).

**Tabella 2. Punteggi DFAR e BFRT nei FEP e controlli.**

|              | Controls N=1227 | FEP N=785   | Df   | Test Statistics | p value  |
|--------------|-----------------|-------------|------|-----------------|----------|
| DFAR total   | 73.3 (10.7)     | 70.4 (11.1) | 2060 | t=5.9           | p<0.001  |
| DFAR neutral | 80.6 (16.2)     | 78.1 (19.3) | 2060 | t=3.1           | p=0.0018 |
| DFAR happy   | 88.9 (11.1)     | 88.3 (11.3) | 2060 | t=1.1           | p=0.2835 |
| DFAR fearful | 56.1 (20.4)     | 51.5 (20.9) | 2060 | t=4.9           | p<0.001  |
| DFAR angry   | 67.8 (21.6)     | 63.8 (21.7) | 2060 | t=4.1           | p=0.0001 |
| BFRT score   | 22.1 (2.2)      | 21.3 (2.8)  | 2060 | t=7.4           | p<0.001  |

Dopo aver controllato per età, sesso, etnia, punteggio BFRT e QI, lo stato caso-controllo era ancora associato a una peggiore capacità di riconoscere globalmente le emozioni facciali [B= -1,5 (0,6), IC 95% da -2,7 a -0,3; p=0,013] (Tabella 3). I coefficienti di regressione della variabile caso/controllo erano più ampi per le emozioni specifiche di paura [B= -3,3 (1,1), IC 95% da -5,3 a -1,2; p=0,002] e rabbia [B= -2,3 (1,1), IC 95% da -4,6 a -0,1; p=0,041] (Tabella 3).

**Tabella 3. Previsione dei punteggi DFAR dallo status caso/controllo.**

| Model                     | Case/control status |     |              |         |
|---------------------------|---------------------|-----|--------------|---------|
|                           | B                   | SE  | 95% CI       | p value |
| DFAR total <sup>a</sup>   | -2.6                | 0.5 | -3.6 to -1.7 | <0.001  |
| DFAR total <sup>b</sup>   | -1.2                | 0.5 | -2.2 to -0.2 | 0.021   |
| DFAR neutral <sup>a</sup> | -1.9                | 0.8 | -3.5 to -0.3 | 0.020   |
| DFAR neutral <sup>b</sup> | 0.2                 | 0.9 | -1.5 to 1.9  | 0.841   |
| DFAR happy <sup>a</sup>   | -0.3                | 0.5 | -1.3 to 0.8  | 0.622   |
| DFAR happy <sup>b</sup>   | 0.5                 | 0.6 | -0.6 to 1.6  | 0.351   |
| DFAR fear <sup>a</sup>    | -4.8                | 0.9 | -6.7 to -2.9 | <0.001  |
| DFAR fear <sup>b</sup>    | -3.2                | 1.1 | -5.2 to -1.1 | 0.003   |
| DFAR anger <sup>a</sup>   | -3.5                | 1   | -5.5 to -1.5 | 0.001   |
| DFAR anger <sup>b</sup>   | -2.3                | 1.1 | -4.5 to -0.1 | 0.041   |

Note. DFAR=Degraded Facial Affect Recognition.

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, ethnicity, BFRT score; <sup>b</sup>Adjusted for age, sex, ethnicity, BFRT score, IQ Models were random-intercept models that included one random effect to allow DFAR scores to vary across countries.

L'analisi relativa alle modalità di attribuzione errata delle emozioni alle espressioni facciali (Tabella 4) ha evidenziato che le espressioni di paura erano per lo più scambiate per neutrali [B= 2,2, IC 95% da 0,2 a 4,2; p=0,033] e felici [B=1,2, IC 95% da 0,5 a 1,8; p=0,001] dai pazienti, mentre le facce

arrabbiate sono state erroneamente riconosciute come neutrali [B= 1,8, IC 95% da -0,03 a 3,5; p=0,053].

**Tabella 4. Pattern di errore per ogni emozione al DFAR. Statistiche descrittive e modelli di regressione**

| Errors         | Cases                   | Controls         | T test                  |                  |
|----------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
|                | Mean (SD)               | Mean (SD)        | t (df=2238)             | p value          |
| <b>Neutral</b> |                         |                  |                         |                  |
| Happy          | 11.3 (12.4)             | 10.2 (10.9)      | -2.2                    | 0.0295           |
| Fearful        | 6.1 (11.5)              | 4.4 (8.5)        | -3.8                    | 0.0001           |
| Angry          | 7.6 (10.9)              | 6.1 (9.1)        | -3.6                    | 0.003            |
| <b>Happy</b>   |                         |                  |                         |                  |
| Neutral        | 9.7 (11.6)              | 8.9 (9.8)        | -1.7                    | 0.0880           |
| Fearful        | 2.9 (7.1)               | 2.2 (1.9)        | -2.3                    | 0.0192           |
| Angry          | 2.4 (6.6)               | 1.9 (5.7)        | -1.5                    | 0.1315           |
| <b>Fearful</b> |                         |                  |                         |                  |
| Neutral        | 37.4 (20.9)             | 35.9 (19.2)      | -1.7                    | 0.0829           |
| Happy          | 4.6 (9.1)               | 2.8 (6.6)        | -5.4                    | <0.001           |
| Angry          | 8.5 (11.2)              | 6.8 (9.6)        | -3.9                    | 0.0001           |
| <b>Angry</b>   |                         |                  |                         |                  |
| Neutral        | 20.9 (18.6)             | 18.4 (17.2)      | -3.1                    | 0.0017           |
| Happy          | 4.1 (8.5)               | 3.2 (6.9)        | -2.7                    | 0.0071           |
| Fearful        | 13.8 (14.5)             | 12.2 (14.1)      | -2.6                    | 0.0090           |
| Errors         | B <sup>a</sup> (95% CI) | P value          | B <sup>b</sup> (95% CI) | p value          |
| <b>Neutral</b> |                         |                  |                         |                  |
| Happy          | 1.1 (0.04 to 2.1)       | <b>0.042</b>     | 1 (-0.1 to 2.1)         | 0.076            |
| Fearful        | 0.7 (-0.1 to 1.5)       | 0.087            | -0.6 (-1.5 to 0.2)      | 0.131            |
| Angry          | 0.2 (-0.7 to 1)         | 0.699            | -0.5 (-1.4 to 0.5)      | 0.326            |
| <b>Happy</b>   |                         |                  |                         |                  |
| Neutral        | 0.2 (-0.6 to 0.9)       | 0.676            | -0.03 (-0.9 to 0.9)     | 0.934            |
| Fearful        | 0.1 (-0.3 to 0.5)       | 0.601            | -0.3 (-0.7 to 0.2)      | 0.210            |
| Angry          | -0.02 (-0.4 to 0.4)     | 0.914            | -0.2 (-0.6 to 0.2)      | 0.330            |
| <b>Fearful</b> |                         |                  |                         |                  |
| Neutral        | 2.6 (0.8 to 4.5)        | <b>0.005</b>     | 2.5 (0.5 to 4.5)        | <b>0.016</b>     |
| Happy          | 1.4 (0.9 to 1.9)        | <b>&lt;0.001</b> | 1.1 (0.5 to 1.6)        | <b>&lt;0.001</b> |
| Angry          | 0.7 (-0.2 to 1.6)       | 0.122            | -0.4 (-1.4 to 0.5)      | 0.393            |
| <b>Angry</b>   |                         |                  |                         |                  |
| Neutral        | 1.7 (0.1 to 3.3)        | <b>0.039</b>     | 1.9 (0.1 to 3.6)        | <b>0.035</b>     |
| Happy          | 0.1 (-0.4 to 0.6)       | 0.661            | 0.1 (-0.5 to 0.7)       | 0.722            |
| Fearful        | 1.7 (0.4 to 2.9)        | <b>0.009</b>     | 0.2 (-1.2 to 1.6)       | 0.750            |

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, ethnicity, and BFRT; <sup>b</sup>Adjusted for age, sex, ethnicity, BFRT, and IQ.

#### 4.1.3 FER e PRSs per Schizofrenia, Disturbo Bipolare, e Depressione Maggiore

L'analisi sui PRS è stata eseguita in un sottocampione di 524 FEP e 899 controlli di popolazione, controllando per lo stato caso/controllo e altre covariate (vedi metodi). I risultati sono riassunti nella Tabella 5 e illustrati nella Figura 1 per i casi e nella Figura 2 per i controlli separatamente.

Lo SZ PRS era associato negativamente al DFAR rabbia [B= -3,5 (1,7), IC 95% da -6,9 a -0,2; p=0,040]. Il PRS per depressione maggiore e il PRS per disturbo bipolare non erano

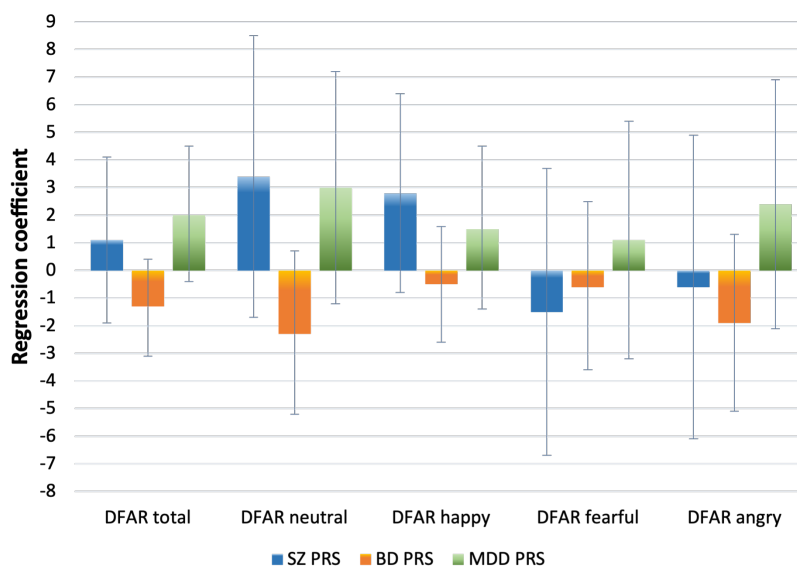
significativamente associati al riconoscimento delle emozioni facciali (Tabella 5; Figura 1,2). Quando è stata testata l'associazione separatamente per casi e controlli, lo SZ PRS era significativamente associato al DFAR rabbia solo nei controlli [B=-5,7 (2,2), IC 95% da -10 a -1,4; p=0,009] (Figura 2).

**Tabella 5. Previsione dei punteggi DFAR da SZ PRS, BD PRS, e MDD PRS**

| Model        | SZ PRS  |     |              |         |                    |
|--------------|---------|-----|--------------|---------|--------------------|
|              | B       | SE  | 95% CI       | p value | Adj R <sup>2</sup> |
| DFAR total   | -1.3    | 0.8 | -2.8 to 0.3  | 0.121   | 12%                |
| DFAR neutral | 1.4     | 1.3 | -1.2 to 3.9  | 0.306   | 5%                 |
| DFAR happy   | 0.2     | 0.9 | -1.5 to 1.9  | 0.798   | 3%                 |
| DFAR fear    | -2.6    | 1.6 | -5.7 to 0.6  | 0.111   | 5%                 |
| DFAR anger   | -4.1    | 1.7 | -7.4 to -0.7 | 0.017   | 5%                 |
|              | BD PRS  |     |              |         |                    |
| DFAR total   | -0.6    | 0.5 | -1.5 to 0.3  | 0.214   | 12%                |
| DFAR neutral | -0.8    | 0.8 | -2.3 to 0.7  | 0.281   | 5%                 |
| DFAR happy   | -0.4    | 0.5 | -1.4 to 0.6  | 0.448   | 3%                 |
| DFAR fear    | -0.6    | 0.9 | -2.4 to 1.2  | 0.536   | 5%                 |
| DFAR anger   | -0.5    | 0.9 | -2.4 to 1.4  | 0.587   | 4%                 |
|              | MDD PRS |     |              |         |                    |
| DFAR total   | -0.3    | 0.6 | -1.6 to 0.9  | 0.622   | 12%                |
| DFAR neutral | 1.7     | 1.1 | -0.4 to 3.8  | 0.105   | 5%                 |
| DFAR happy   | -0.7    | 0.7 | -2.1 to 0.7  | 0.296   | 3%                 |
| DFAR fear    | -1.5    | 1.3 | -3.9 to 1.03 | 0.248   | 5%                 |
| DFAR anger   | -0.8    | 1.4 | -3.4 to 1.9  | 0.573   | 4%                 |

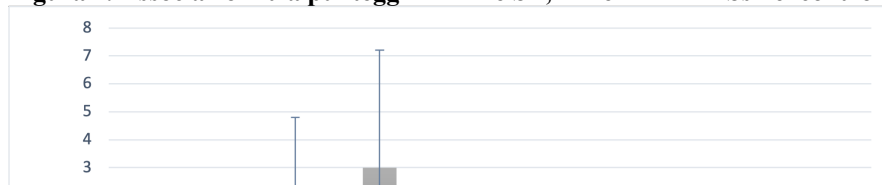
Note. SZ=schizofrenia; BD= disturbo bipolare; MDD= disturb da depressione maggiore; PRS=Polygenic Risk Score; DFAR=Degraded Facial Affect Recognition. Linear regression models adjusted for case/control status, age, sex, BFRT, and 20 PCs.

**Figura 1. Associazioni tra punteggi DFAR e SZ, BD e MDD PRSs nei FEP**



Le barre di errore indicano 95% IC.

**Figura 2. Associazioni tra punteggi DFAR e SZ, BD e MDD PRSs nei controlli**



Le barre di errore indicano 95% IC  
 \*p<0.05

#### 4.1.4 Associazioni delle DMPs con i punteggi DFAR scores nel gruppo FEP

Le analisi di associazione *epigenome-wide* nei pazienti FEP (Tabella 6) hanno rilevato solo un'associazione tra un sito CpG di metilazione differenziale e DFAR rabbia, considerando la soglia di significatività *epigenome-wide* di  $p < 3.6 \times 10^{-8}$ . Questo sito è stato trovato in associazione anche al punteggio del DFAR paura, seppur al di sopra della soglia di significatività ( $p < 1 \times 10^{-5}$ ). L'ipometilazione di cg14956546 (che è mappato posizionalmente nel gene GSG1), era associata con un punteggio più elevato al DFAR rabbia ( $p = 3.00 \times 10^{-8}$ ), così come al DFAR paura ( $p = 6.64 \times 10^{-6}$ ).

**Tabella 6. Top DMPs associate con i punteggi DFAR nei casi.**

| DFAR ANGER |     |           |             |       |              |             |                 |
|------------|-----|-----------|-------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| CpG        | CHR | MAPINFO   | Region      | Gene  | Beta         | SE          | P-value         |
| cg14956546 | 12  | 13257892  | South shelf | GSG1  | -0.000464847 | 8.13E-05    | <b>3.00E-08</b> |
| cg14138801 | 8   | 27267103  | Open sea    | PTK2B | 0.000646476  | 0.000126769 | 6.60E-07        |
| cg23603660 | 3   | 108013903 | Open sea    | HHLA2 | -0.000610718 | 0.000130002 | 4.28E-06        |
| DFAR FEAR  |     |           |             |       |              |             |                 |
| CpG        | CHR | MAPINFO   | Region      | Gene  | Beta         | SE          | P-value         |

| cg00603172          | 2          | 242497879      | North shore   | BOK-AS1      | 0.00050608  | 0.00010495 | 2.43E-06       |
|---------------------|------------|----------------|---------------|--------------|-------------|------------|----------------|
| cg14956546          | 12         | 13257892       | South shelf   | GSG1         | -0.0004099  | 8.91E-05   | 6.64E-06       |
| cg24737815          | 10         | 71220839       | Open sea      | TSPAN15      | 0.00037396  | 8.21E-05   | 8.02E-06       |
| <b>DFAR NEUTRAL</b> |            |                |               |              |             |            |                |
| <b>CpG</b>          | <b>CHR</b> | <b>MAPINFO</b> | <b>Region</b> | <b>Gene</b>  | <b>Beta</b> | <b>SE</b>  | <b>P-value</b> |
| cg02738255          | 20         | 25231685       | South shelf   | PYGB         | 0.00031777  | 6.69E-05   | 3.36E-06       |
| cg00743512          | 17         | 5202805        | Open sea      | RABEP1       | 0.00038611  | 8.23E-05   | 4.38E-06       |
| cg19107296          | 5          | 80565010       | Open sea      | RNU5E; RNU5D | 0.00050691  | 0.00010978 | 6.13E-06       |
| cg06444329          | X          | 75392755       | Open sea      | CXorf26      | -0.0003793  | 8.32E-05   | 7.94E-06       |
| cg22939408          | 20         | 13070768       | Open sea      | SPTLC3       | 0.00038126  | 8.43E-05   | 9.38E-06       |
| <b>DFAR HAPPY</b>   |            |                |               |              |             |            |                |
| <b>CpG</b>          | <b>CHR</b> | <b>MAPINFO</b> | <b>Region</b> | <b>Gene</b>  | <b>Beta</b> | <b>SE</b>  | <b>P-value</b> |
| cg00480184          | X          | 77586487       | Open sea      |              | 0.00111565  | 0.00021475 | 4.16E-07       |
| cg25238420          | 12         | 47552760       | Open sea      | PCED1B       | 0.00068702  | 0.00013358 | 5.35E-07       |
| cg08174890          | 4          | 9558077        | Open sea      | MIR548I2     | 0.00059465  | 0.00011749 | 7.93E-07       |
| cg08112928          | X          | 63653919       | Open sea      |              | 0.00113376  | 0.00023593 | 2.62E-06       |
| cg09845293          | 10         | 7567980        | Open sea      |              | 0.00094277  | 0.00019769 | 3.10E-06       |
| cg19008100          | 5          | 1200592        | North shore   | SLC6A19      | 0.00200142  | 0.00042373 | 3.81E-06       |
| cg09329340          | 6          | 30160639       | Open sea      | TRIM26       | 0.00054481  | 0.00011772 | 5.85E-06       |
| cg26276419          | 16         | 84373899       | Open sea      |              | 0.00091187  | 0.00020087 | 8.65E-06       |
| cg16349424          | 19         | 56170507       | Island        | U2AF2        | 0.00056928  | 0.00012543 | 8.69E-06       |

Note. DFAR=Degraded Facial Affect Recognition; CHR=cromosoma.

#### 4.1.5 Associazioni delle DMPs con i punteggi DFAR nel gruppo di controlli

Come riportato in Tabella 7, non è stata trovata alcuna associazione tra DMPs e DFAR a livello di significatività *epigenome-wide* nei controlli. Tuttavia, alcuni siti CpG erano associati con i punteggi DFAR a una soglia che potrebbe suggerire evidenza di associazione. Una ipermetilazione di cg10255759 (mappato posizionalmente nel gene MAGI1) era associata a un punteggio elevato di DFAR neutrale ( $p=1.86E-07$ ) e felice ( $p=2.51E-06$ ).

**Tabella 7. Top DMPs associate con i punteggi DFAR nei controlli**

| <b>DFAR ANGER</b>   |            |                |               |              |             |            |                |
|---------------------|------------|----------------|---------------|--------------|-------------|------------|----------------|
| <b>CpG</b>          | <b>CHR</b> | <b>MAPINFO</b> | <b>Region</b> | <b>Gene</b>  | <b>Beta</b> | <b>SE</b>  | <b>P-value</b> |
| cg17967996          | 10         | 21187652       | Open sea      | NEBL         | 0.00035675  | 6.68E-05   | 1.55E-07       |
| cg15345845          | 13         | 91275772       | Open sea      |              | 0.00026735  | 5.09E-05   | 2.36E-07       |
| cg13058734          | 1          | 246370933      | Open sea      | SMYD3        | -0.000421   | 8.81E-05   | 2.44E-06       |
| cg11895804          | 4          | 157985351      | Open sea      |              | 0.00036238  | 7.60E-05   | 2.57E-06       |
| cg26489513          | 7          | 57928306       | Island        |              | -0.0002902  | 6.09E-05   | 2.64E-06       |
| cg04448141          | 17         | 62398356       | Open sea      |              | -0.0002236  | 4.77E-05   | 3.82E-06       |
| cg13708803          | 8          | 138898243      | Open sea      |              | 0.0002737   | 5.93E-05   | 5.24E-06       |
| cg04693328          | 9          | 83991123       | Open sea      |              | 0.00023336  | 5.10E-05   | 6.33E-06       |
| cg08958862          | 2          | 16742823       | Open sea      | FAM49A       | -0.0002219  | 4.87E-05   | 6.72E-06       |
| cg00762550          | 17         | 33306307       | North shore   | LIG3         | -0.000304   | 6.70E-05   | 7.52E-06       |
| cg26302353          | 17         | 37766169       | South shore   |              | 0.00028724  | 6.33E-05   | 7.53E-06       |
| cg22668931          | 17         | 3655775        | North shore   | ITGAE        | -0.0003109  | 6.90E-05   | 8.58E-06       |
| cg05173159          | 12         | 95491799       | Open sea      | FGD6         | 0.00025825  | 5.73E-05   | 8.69E-06       |
| cg18307996          | 22         | 31581270       | Open sea      | RNF185       | -0.0003881  | 8.62E-05   | 8.73E-06       |
| <b>DFAR FEAR</b>    |            |                |               |              |             |            |                |
| <b>CpG</b>          | <b>CHR</b> | <b>MAPINFO</b> | <b>Region</b> | <b>Gene</b>  | <b>Beta</b> | <b>SE</b>  | <b>P-value</b> |
| cg06083252          | 10         | 70105434       | Open sea      | RUFY2        | -0.0005721  | 0.00011746 | 1.58E-06       |
| cg00632125          | 10         | 1209447        | Island        | NCRNA00200   | 0.00026844  | 5.57E-05   | 1.98E-06       |
| cg24026016          | 16         | 75302057       | South shore   | BCAR1        | 0.00028818  | 6.04E-05   | 2.52E-06       |
| cg02848996          | 10         | 1209463        | Island        | NCRNA00200   | -0.0011392  | 0.00024313 | 3.78E-06       |
| cg00548775          | 5          | 68266634       | Open sea      | LOC101928885 | 0.0002493   | 5.42E-05   | 5.70E-06       |
| cg12094604          | 17         | 41891026       | Open sea      | MPP3         | 0.00030869  | 6.73E-05   | 5.98E-06       |
| cg16654419          | 10         | 135379580      | Island        | SYCE1        | -0.0004015  | 8.82E-05   | 6.91E-06       |
| cg17648277          | 15         | 72039278       | Open sea      | THSD4        | -0.000364   | 8.02E-05   | 7.44E-06       |
| <b>DFAR NEUTRAL</b> |            |                |               |              |             |            |                |
| <b>CpG</b>          | <b>CHR</b> | <b>MAPINFO</b> | <b>Region</b> | <b>Gene</b>  | <b>Beta</b> | <b>SE</b>  | <b>P-value</b> |



| cg10255759        | 3          | 65733739       | Open sea      | MAGI1       | 0.00065274  | 0.00012312 | 1.86E-07       |
|-------------------|------------|----------------|---------------|-------------|-------------|------------|----------------|
| cg15529418        | 2          | 10838465       | Open sea      |             | 0.00047895  | 9.73E-05   | 1.24E-06       |
| <b>DFAR HAPPY</b> |            |                |               |             |             |            |                |
| <b>CpG</b>        | <b>CHR</b> | <b>MAPINFO</b> | <b>Region</b> | <b>Gene</b> | <b>Beta</b> | <b>SE</b>  | <b>P-value</b> |
| cg17888232        | 1          | 245778137      | Open sea      | KIF26B      | 0.00046721  | 8.77E-05   | 1.61E-07       |
| cg07013799        | 11         | 17409188       | North shore   | KCNJ11      | 0.00048348  | 9.07E-05   | 1.62E-07       |
| cg24890054        | 2          | 18059752       | Island        | KCNS3       | -0.0004053  | 8.08E-05   | 7.90E-07       |
| cg09283918        | 1          | 24328487       | Open sea      |             | 0.00046054  | 9.20E-05   | 8.25E-07       |
| cg11778040        | 3          | 196436459      | North shelf   | CEP19       | 0.0006235   | 0.00012598 | 1.08E-06       |
| cg07007128        | 1          | 210030420      | Open sea      | C1orf107    | 0.00094308  | 0.00019088 | 1.13E-06       |
| cg06109496        | 16         | 87160200       | Open sea      |             | 0.00066131  | 0.00013411 | 1.18E-06       |
| cg20762559        | 16         | 29740799       | Open sea      |             | -0.0003622  | 7.35E-05   | 1.20E-06       |
| cg10223099        | 20         | 57477556       | Open sea      | GNAS        | 0.00061512  | 0.00012679 | 1.73E-06       |
| cg23903593        | 16         | 86670948       | Open sea      |             | 0.00050291  | 0.00010537 | 2.51E-06       |
| cg10255759        | 3          | 65733739       | Open sea      | MAGI1       | 0.0006288   | 0.00013175 | 2.51E-06       |
| cg09690765        | 5          | 149547566      | South shore   | CDX1        | 0.00070612  | 0.00014898 | 2.94E-06       |
| cg02349307        | 8          | 78032603       | Open sea      |             | 0.00060516  | 0.00012776 | 2.98E-06       |
| cg19434904        | 1          | 172900927      | Open sea      |             | 0.00038471  | 8.19E-05   | 3.57E-06       |
| cg01447860        | 7          | 141943434      | Open sea      | MOXD2P      | 0.00075128  | 0.00016062 | 3.92E-06       |
| cg05075118        | 3          | 132756991      | Island        | TMEM108     | -0.0004113  | 8.82E-05   | 4.16E-06       |
| cg11313355        | 15         | 90201346       | South shelf   |             | 0.00049435  | 0.0001061  | 4.27E-06       |
| cg12835673        | 17         | 79282923       | North shore   | LINC00482   | -0.0006245  | 0.00013524 | 5.17E-06       |
| cg23330270        | 12         | 1963205        | Open sea      | CACNA2D4    | 0.00044656  | 9.68E-05   | 5.29E-06       |
| cg26302353        | 17         | 37766169       | South shore   |             | 0.00044024  | 9.61E-05   | 6.08E-06       |
| cg18537660        | 13         | 112568392      | Open sea      |             | 0.00044683  | 9.76E-05   | 6.14E-06       |
| cg08609054        | 22         | 47391983       | Open sea      | TBC1D22A    | 0.00043359  | 9.47E-05   | 6.23E-06       |
| cg01062838        | 5          | 40831429       | North shelf   | RPL37       | 0.00051389  | 0.00011269 | 6.72E-06       |
| cg11832543        | 1          | 178481818      | Open sea      | C1orf49     | 0.00034404  | 7.57E-05   | 7.11E-06       |
| cg01622379        | 1          | 75594001       | North shore   | LHX8        | -0.0003851  | 8.49E-05   | 7.44E-06       |
| cg08319688        | 3          | 177310239      | Open sea      | LINC00578   | 0.00033193  | 7.35E-05   | 8.13E-06       |

|            |    |           |             |         |            |            |          |
|------------|----|-----------|-------------|---------|------------|------------|----------|
| cg08837627 | 19 | 22715300  | Island      |         | -0.0005118 | 0.00011387 | 9.03E-06 |
| cg24861866 | 10 | 135106684 | Open sea    | TUBGCP2 | 0.00039136 | 8.72E-05   | 9.38E-06 |
| cg11959387 | 19 | 6721027   | North Shore | C3      | 0.00031624 | 7.07E-05   | 9.94E-06 |

Note. DFAR=Degraded Facial Affect Recognition; CHR=cromosoma.

## 4.2 Studio SGAP Follow-up

I paragrafi seguenti riportano i risultati ottenuti dallo studio SGAP follow-up (vedi capitolo 3).

### 4.2.1 Caratteristiche del campione

Le caratteristiche sociodemografiche del campione sono riassunte nelle Tabelle 8 e 9. Le differenze sociodemografiche tra baseline e follow up (Tabella 9) non risultano significative relativamente allo status relazione e agli anni di scolarità. Si evidenzia un trend di significatività per le variabili abitazione indipendente e occupazione lavorativa.

**Tabella 8. Caratteristiche Sociodemografiche**

| Campione (N=17)              |             |
|------------------------------|-------------|
| Genere (N; %)                |             |
| Maschi                       | 9 (53%)     |
| Età al Baseline (media; DS)  |             |
|                              | 30.7 (10.9) |
| Età al Follow-up (media; DS) |             |
|                              | 39 (11.5)   |
| Durata follow-up (media; DS) |             |
|                              | 8 (1.3)     |

**Tabella 9. Differenze sociodemografiche tra baseline e follow-up**

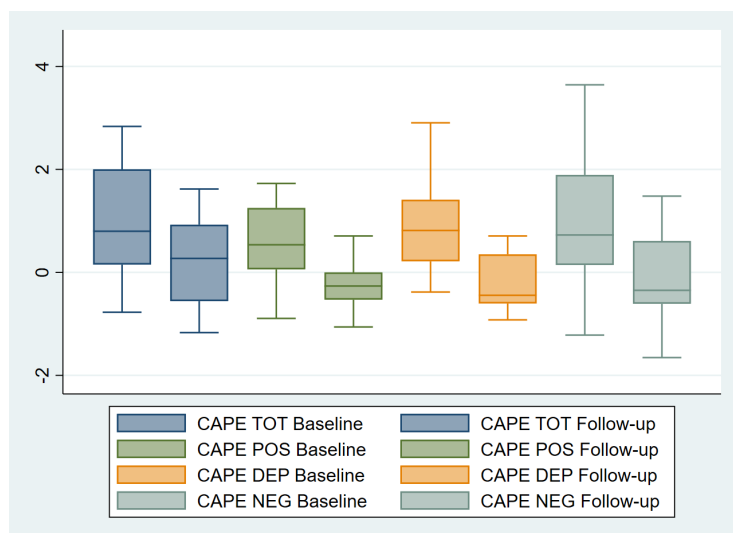
|                                    | Baseline | Follow-up | Test statistico | P-value |
|------------------------------------|----------|-----------|-----------------|---------|
| Abitazione indipendente            |          |           | $\chi^2= 3.6$   | 0.06    |
| ▪ Si                               | 9        | 14        |                 |         |
| ▪ No                               | 8        | 3         |                 |         |
| Status relazionale (N)             |          |           | $\chi^2=0.3$    | 0.56    |
| ▪ Sposato/in una relazione stabile | 11       | 12        |                 |         |

|   |            |            |               |      |
|---|------------|------------|---------------|------|
| ▪ Single/separato/vedovo                                | 6          | 5          |               |      |
| Occupazione (N)   |            |            | $\chi^2= 3.6$ | 0.06 |
| ▪ Impiegato (full-time/part-time/libero professionista) | 4          | 7          |               |      |
| ▪ Disoccupato/Economicamente inattivo/studente          | 13         | 10         |               |      |
| Anni di scolarità (media; DS)                           | 14.7 (4.3) | 15.3 (4.3) | $z= -0.4$     | 0.67 |

#### 4.2.2 Confronto dei punteggi CAPE e SIS-R tra baseline e follow-up

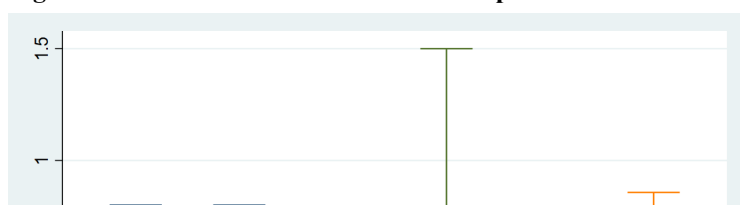
Le figure 3 e 4 mostrano la comparazione tra i punteggi ottenuti al baseline e quelli ottenuti al follow-up al CAPE e alla SIS-R. Si osserva una differenza statisticamente significativa tra le due misurazioni per tutti i punteggi del CAPE: totale (0.9 vs. 0.3;  $z=2.3$ ,  $p=0.02$ ), negativa (0.9 vs. -0.1;  $z=2.9$ ,  $p=0.004$ ), depressiva (0.9 vs. -0.1,  $z=3.5$ ,  $p=0.0005$ ) e positiva (0.7 vs. -0.1;  $z=2.1$ ,  $p=0.04$ ).

**Figura 3. Differenze tra baseline e follow-up ai punteggi del CAPE.**



Il confronto tra i punteggi della SIS-R tra baseline e follow up evidenzia delle differenze statisticamente significative rispetto al punteggio totale (0.3 vs. 0.5;  $z=-2.8$ ,  $p=0.0048$ ) e alla dimensione positiva (0.3 vs. 0.5;  $z=-2.2$ ,  $p=0.0310$ ); non emergono differenze significative per la dimensione negativa-disorganizzata ( $p=0.24$ ).

**Figura 4. Differenze tra baseline e follow-up alle dimensioni SIS-R.**



### 4.2.3 Correlazione tra DFAR al baseline e CAPE *change scores*

La tabella 10 riporta la matrice di correlazione tra le misure DFAR e CAPE. Si rileva una correlazione negativa seppur modesta ( $r=-0.2$ ) del *change score* del CAPE dimensione negativa con il DFAR totale e DFAR rabbia. Il DFAR rabbia correla positivamente in modo debole ( $r=0.2$ ) anche con le dimensioni positiva e depressiva. Il DFAR totale correla moderatamente con la dimensione depressiva ( $r=0.3$ ). Infine, il DFAR paura correla sia con il punteggio totale sia con la dimensione positiva ( $r=0.4$ ).

**Tabella 10. Correlation matrix DFAR e CAPE *change scores*.**

|            | CAPE ALL | CAPE POS | CAPE NEG | CAPE DEP |
|------------|----------|----------|----------|----------|
| DFAR TOTAL | -0,1     | 0,1      | -0,2     | 0,3      |
| DFAR FEAR  | 0,4      | 0,4      | 0,1      | 0,1      |
| DFAR ANGER | -0,1     | 0,2      | -0,2     | 0,2      |

### 4.2.4 Correlazione tra DFAR al baseline e SIS-R *change scores*

La tabella 11 riporta la matrice di correlazione tra le misure DFAR e SIS-R. Il *change score* della dimensione negativo-disorganizzata correla negativamente, seppur in modo modesto ( $r=-0.2$ ), con tutti i punteggi del DFAR. Una correlazione negativa modesta si rileva tra DFAR rabbia e il *change score* derivato dai punteggi totali. Quest'ultimo correla negativamente in modo moderato ( $r=-0.3$ ) con il DFAR totale.

**Tabella 11. Correlation matrix DFAR e SIS-R *change scores*.**

|            | SIS ALL | SIS NEG-DIS | SIS POS |
|------------|---------|-------------|---------|
| DFAR TOTAL | -0,3    | -0,2        | -0,1    |
| DFAR FEAR  | -0,03   | -0,2        | 0,03    |
| DFAR ANGER | -0,2    | -0,2        | 0,05    |

## Capitolo 5. Discussioni

### 5.1 Introduzione

Lo scopo generale di questa tesi era di indagare i deficit di riconoscimento delle emozioni facciali come fenotipi intermedi dei disturbi psicotici attraverso un'analisi delle associazioni genetiche e epigenetiche. Inoltre, è stato preso in esame un potenziale effetto prognostico di tali deficit rispetto alla sintomatologia subclinica nella popolazione generale. Verranno discussi i punti di forza, i limiti e i principali risultati, nonché le implicazioni e i suggerimenti per la ricerca futura.

### 5.2 Limitazioni e punti di forza

I risultati di questa tesi di dottorato devono essere interpretati alla luce di una serie di limiti e punti di forza. Lo studio EU-GEI sul riconoscimento delle emozioni facciali rappresenta lo studio caso-controllo più ampio presente in letteratura, pertanto, le grandi dimensioni del campione hanno consentito di esaminare le differenze tra emozioni specifiche e di chiarire il tipo di associazione tra deficit e i disturbi psicotici. Inoltre, lo studio dei pazienti al loro primo episodio di psicosi ha minimizzato il *bias* attribuibile al decorso della malattia e alla durata sui risultati. Il campione multicentrico proveniente da diversi siti in Europa e Brasile, insieme al confronto con i controlli basati sulla popolazione, ha aumentato la generalizzabilità e la rappresentabilità nel mondo reale dei risultati. Sebbene la dimensione del nostro campione sia molto ampia per uno studio caso-controllo sulla *social cognition*, risulta modesta per le analisi genetiche. Purtroppo, le analisi epigenetiche effettuate rappresentano il primo studio di associazione epigenome-wide (EWAS) sul riconoscimento di emozioni facciali. La capacità di riconoscimento delle emozioni facciali è stata valutata utilizzando il DFAR, un compito statico che non fornisce segnali transitori negli stimoli così come si percepiscono nel mondo reale (Adolphs, 2002) e pertanto, potrebbe non essere abbastanza preciso per prevedere il funzionamento del mondo reale. Tuttavia, gli studi che hanno impiegato compiti dinamici più ecologici non hanno riscontrato differenze in termini di tipologia di deficit (Johnston et

al., 2008; Hargreaves et al., 2016). Lo studio SGAP follow-up presenta diverse limitazioni, alcune secondarie alla pandemia da COVID-19. La dimensione del campione era molto limitata e non è stato possibile reclutare i pazienti a causa delle difficoltà imposte dalla pandemia. I risultati sono ancora preliminari e non permettono di raggiungere il *power* statistico tale da effettuare significative inferenze. Allo stesso tempo, si sottolinea la carenza di studi longitudinali e di follow-up che coinvolgano la popolazione generale per studiare la sintomatologia subclinica e le associazioni con gli indicatori di vulnerabilità alla malattia.

## **5.3 Risultati principali**

### **5.3.1 Il riconoscimento delle emozioni facciali nei disturbi psicotici**

Lo studio sui dati EU-GEI è stato condotto per indagare i deficit in un importante dominio della *social cognition*, il riconoscimento delle emozioni facciali, alla prima presentazione di un disturbo psicotico. A questo scopo, è stato utilizzato il più ampio campione di incidenza disponibile fino ad oggi di pazienti FEP e controlli basati sulla popolazione. I risultati hanno evidenziato come le emozioni facciali fossero scarsamente riconosciute dai pazienti rispetto ai controlli. Questo dato è in linea con la letteratura precedente sui pazienti al primo episodio così come sui pazienti con schizofrenia multi-episodio e cronica che ha riscontrato deficit generalizzati nel riconoscimento delle emozioni (Barkl et al., 2014; Daros et al., 2014; Caldiroli et al., 2016; Catalan et al., 2016; Romero-Ferreiro et al., 2016). Le associazioni tra riconoscimento delle emozioni e abilità cognitive generali sono state precedentemente riportate sia nell'infanzia (Lawrence et al., 2015) che nell'età adulta (Andric et al., 2016). Nel nostro campione controllare per l'IQ ha portato a un'attenuazione parziale, ma non completa, dell'effetto (Tabella 2); pertanto, le difficoltà di riconoscimento delle emozioni facciali nella psicosi possono essere parzialmente, ma non del tutto, correlate al deficit cognitivo globale e quindi, possono presentarsi anche quando le capacità cognitive generali sono preservate. Coerentemente con la letteratura precedente sugli esordi psicotici, i pazienti con FEP avevano più difficoltà a riconoscere i volti spaventati e arrabbiati, rispetto ai volti felici. La metanalisi condotta da

Barkl e colleghi (Barkl et al., 2014) sulla accuratezza dell'identificazione delle emozioni, ha riscontrato come il dato maggiormente replicato in letteratura fosse il deficit di riconoscimento della paura. Catalan (Catalan et al., 2016) e Caldiroli (Caldirola et al., 2016) hanno invece riportato un deficit più evidente nell'identificazione della rabbia, rispettivamente in 64 e 110 pazienti con FEP, rispetto ai controlli. Fett (Fett et al., 2013) ha invece riscontrato deficit nel riconoscimento sia della rabbia che della paura in un campione molto ampio (n=1032 pazienti con psicosi non affettiva e n=579 controlli). Complessivamente, i nostri dati e quelli provenienti da studi precedenti indicano che la paura e la rabbia sono le emozioni facciali più difficilmente riconosciute nella psicosi. Inoltre, l'esame delle tipologie di errori commessi dal campione EU-GEI ha rilevato come le emozioni negative fossero generalmente scambiate per neutre o felici dai pazienti; questo dato è in linea con gli studi precedenti che hanno considerato le modalità di errore nei FEP (Bosnjak Kuharic et al., 2018; Catalan et al., 2016). Contrariamente ad alcuni studi precedenti (Catalan et al., 2016; Kohler et al., 2003), i risultati non hanno evidenziato difficoltà significative nel riconoscere i volti neutri (dopo aver controllato per l'IQ e altre covariate), né alcuna tendenza ad attribuire erroneamente espressioni facciali neutre e felici per emozioni con valenza negativa. Tali risultati sono coerenti con l'ipotesi di una specifica compromissione del riconoscimento delle emozioni negative non strettamente correlata a un'errata attribuzione di salienza (Andric et al., 2016), ma a disturbi dell'elaborazione socio-emotiva probabilmente precedenti l'esordio del disturbo (van Dijke et al., 2016).

### **5.3.2 Il riconoscimento delle emozioni facciali come fenotipo intermedio dei disturbi psicotici**

L'evidenza per uno specifico deficit di identificazione delle emozioni emersa dall'analisi a livello fenotipico caso-controllo è stata in parte corroborata dall'analisi di associazione con la vulnerabilità genetica. Infatti, il PRS per la schizofrenia era associato a una maggiore difficoltà nell'identificazione dei volti arrabbiati. Lo studio di Xavier (Xavier et al., 2018) su un campione di circa 700 pazienti con schizofrenia cronica non ha rilevato alcuna associazione tra SZ PRS e identificazione delle emozioni facciali, probabilmente a causa di un *power* statistico insufficiente o perché altri fattori, come lo stato



di malattia attuale, possono offuscare questa associazione nei pazienti cronici (Caldirolì et al., 2016). Allo stesso modo, nel nostro studio l'associazione tra SZ PRS e identificazione delle emozioni non ha raggiunto la significatività statistica convenzionale quando è stata testata separatamente nel gruppo dei pazienti (N=524). Contrariamente, l'associazione tra il rischio genetico per la schizofrenia e una peggiore capacità di riconoscimento della rabbia è stata mantenuta quando analizzata solo nei controlli, probabilmente a causa dell'aumento del *power* (N = 899).

Esiste un ampio corpus di letteratura che ha indagato l'associazione del riconoscimento delle emozioni facciali con il rischio genetico di psicosi attraverso gli studi sui familiari dei pazienti (Allott et al., 2015; Andric et al., 2016; Bediou et al., 2018; Lavoie et al., 2013; Leppänen et al., 2008; Martin et al., 2020). Lavoie (Lavoie et al., 2013) ha meta-analizzato i disturbi della *social cognition* nei parenti di primo grado di persone affette da schizofrenia, rilevando disturbi del riconoscimento delle emozioni facciali in questa popolazione ad alto rischio genetico. Una metanalisi più recente di Martin et al. (Martin et al., 2020) ha fornito un contributo significativo, concentrandosi solo su questo dominio della *social cognition* ed esaminando anche i dati disponibili in letteratura sui disturbi del riconoscimento di emozioni specifiche. Gli autori hanno affermato che il dato più replicato è quello relativo alla compromissione del riconoscimento della rabbia in individui con familiari di primo grado affetti da schizofrenia. In precedenza, solo due grandi studi di coorte hanno testato direttamente l'associazione genetica tra disturbi del riconoscimento delle emozioni facciali e schizofrenia. Coleman et al. (Coleman et al., 2017) non ha trovato alcuna associazione in un campione di N=4097 bambini di 8 anni della coorte Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), così come Germine et al. (Germine et al., 2016) in un campione di dimensioni simili di individui di età compresa tra 8 e 21 anni. Di conseguenza, si potrebbe sostenere che l'associazione riscontrata nei familiari di primo grado dei pazienti non sia correlata al rischio genetico per il disturbo ma risultante dall'effetto confondente dell'ambiente familiare condiviso. A questo proposito, i risultati presentati, replicando i risultati degli studi sui familiari, forniscono ulteriori prove per considerare il riconoscimento della rabbia come un fenotipo intermedio per la psicosi poiché risulta associata a

varianti di rischio genetico comuni per la schizofrenia. Inoltre, sebbene condotto su un campione molto più piccolo, lo studio SGAP follow-up ha fornito un contributo rispetto a un potenziale ruolo predittivo del deficit di riconoscimento delle emozioni negative rispetto ai cambiamenti della sintomatologia subclinica di individui non psicotici nel tempo.

### **5.3.3 Il riconoscimento delle emozioni facciali oltre la sequenza del DNA: i risultati EWAS**

Le indagini esplorative di associazione del riconoscimento delle emozioni facciali con profili di metilazione differenziale del DNA a livello dell'intero genoma rappresentano il primo studio EWAS su questo dominio della *social cognition* presente in letteratura. I risultati preliminari presentati in questa tesi non hanno rilevato delle relazioni statisticamente significative per gli standard *epigenome-wide* ( $p < 3.6 \times 10^{-8}$ ). L'unica eccezione riguarda una posizione DMP localizzata nel gene Germ Cell-Specific Gene 1 (GSG1), tuttavia si tratta di un gene poco studiato la cui espressione riguarda anche il sistema nervoso. Studi sperimentali su modelli animali hanno riscontrato che un paralogo di GSG1 – Germ Cell-Specific Gene 1-Like (GSG1L) – è implicato nella regolazione dei recettori del glutammato nell'ippocampo (Gu et al., 2016) e risulta sottoregolato nell'amigdala in seguito a stress prenatale (Zoubovsky et al., 2022). Si ritiene pertanto auspicabile che la ricerca futura possa indagare ulteriormente l'espressione di questi geni e le implicazioni relative ai deficit di *social cognition* nei disturbi psicotici. Sebbene i risultati non abbiano raggiunto la soglia di significatività stabilita a livello *epigenome-wide*, sono state rilevate molte associazioni considerando una soglia meno restrittiva ( $p\text{-value} < 10^{-5}$ ) e alcune DMP si trovano localizzate in geni già replicati da altri studi EWAS su primi episodi psicotici e casi di schizofrenia basati sia su tessuto cerebrale post-mortem sia su tessuto periferico del sangue (Aberg et al., 2014; Hannon et al. 2016; Hannon et al. 2021; Li et al., 2020; Wockner et al., 2014). In particolare, i geni annotati PTK2B, SMYD3, TBC1D22A (Aberg et al., 2014; Li et al., 2020), MAGI1, CDX1 (Hannon et al. 2016; Li et al., 2020), BCAR1, THSD4, CACNA2D4 (Hannon et al. 2021) e TRIM26 (Hannon et al. 2016; Hannon et al. 2021; Li et al., 2020; Wockner et al., 2014) hanno raggiunto una soglia di significatività che potrebbe suggerire

un'evidenza di associazione. È interessante notare come molte delle associazioni riguardano geni particolarmente espressi nelle regioni cerebrali, alcuni dei quali riguardano il funzionamento neuronale pur essendo uno studio basato su sangue periferico. Difatti, i tessuti cerebrali post-mortem sono costosi e difficili da ottenere; i campioni di sangue, al contrario, sono di facile accesso e permettono di raggiungere campioni molto ampi. Questo studio, seppur preliminare, offre altresì un contributo rispetto alla possibilità di utilizzare i campioni di tessuto periferico, in questo caso sangue, per lo studio di patologie riguardanti il sistema nervoso. Gli studi epigenetici presenti in letteratura sul riconoscimento delle emozioni sono studi di geni candidato su OXTR e OXT (Haas et al., 2016; Puglia et al., 2015; Rubin et al., 2016); il nostro studio non ha rilevato alcuna associazione con i geni relativi all'ossitocina. Nondimeno, i dati dei profili di metilazione del DNA dell'intero genoma utilizzati dal nostro studio consentono ulteriori indagini relative alle analisi di *enrichment* relative a set di geni e alle *pathway* molecolari. In particolare, alcuni geni annotati rilevati dalle analisi di associazione con le DMPs sono espressi in aree cerebrali importanti per l'elaborazione delle emozioni come l'amigdala; pertanto, ulteriori sviluppi di questo studio saranno orientati alle analisi di *enrichment* relative soprattutto alle pathway note per l'elaborazione della percezione e della risposta emotiva.

## **5.4 Implicazioni e direzioni future**

Dai risultati presentati in questa tesi emerge una potenziale associazione tra le compromissioni nel riconoscimento delle emozioni facciali e una vulnerabilità genetica per lo spettro psicotico. Inoltre, viene fornito un contributo iniziale per l'indagine dei meccanismi epigenetici che connettono tale costrutto ai disturbi psicotici. I paragrafi seguenti tratteranno le implicazioni di tali risultati e i suggerimenti per la ricerca futura.

### **5.4.1 FER e genetica**

I risultati sul riconoscimento delle emozioni facciali hanno replicato i punti salienti della letteratura fino ad oggi riguardanti la presenza di questo deficit nelle persone con psicosi al primo episodio

(Barkl et al., 2014; Daros et al., 2014; Kuharic et al., 2019). Inoltre, deficit specifici nel riconoscimento delle emozioni negative, in particolare paura e rabbia, ma non emozioni neutre o positive, erano particolarmente correlati allo stato FEP rispetto ai controlli basati sulla popolazione. Ulteriori prove per considerare il riconoscimento delle emozioni arrabbiate come un fenotipo intermedio per la psicosi sono state fornite attraverso l'analisi PRS. Sebbene l'interesse genomico primario in questo studio fosse per il PRS per la schizofrenia, sono stati esaminati anche le varianti genetiche comuni alla base dei disturbi bipolari e della depressione maggiore. Queste indagini hanno ottenuto dei risultati negativi. La ricerca futura su campioni di dimensioni maggiori, utilizzando in futuro misure di rischio poligenico più accurate, sarà necessaria per indagare sulla specificità delle associazioni PRS con emozioni diverse lungo tutto lo spettro della psicosi. Infatti, i dati preliminari del follow up presentati in questa tesi, suggeriscono l'importanza di ulteriori studi longitudinali che possano prendere in considerazione campioni caso-controllo per indagare le traiettorie della sintomatologia clinica e auspicabilmente della sintomatologia subclinica.

#### **5.4.2 FER: *bias* o deficit?**

Si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità che le difficoltà nel riconoscimento delle emozioni vissute dai pazienti con FEP possano anche riflettere un *bias* – non solo deficit – nell'elaborazione delle informazioni emotive, che sposta l'attenzione dal legame genetico alle esperienze di vita passate, ad esempio le avversità esperite durante l'infanzia, come fattori di rischio condivisi tra anomalie del riconoscimento delle emozioni e psicosi. I risultati hanno riportato che i pazienti erano meno accurati rispetto ai controlli nell'identificazione di paura e rabbia, espressioni alle quali era attribuita erroneamente una valenza neutra o positiva; inoltre, i pazienti non erano tuttavia inclini a scambiare volti neutri e felici per emozioni con valenza negativa. Questi risultati indicavano una compromissione dell'elaborazione socio-emotiva piuttosto che un *bias*. Tuttavia, una spiegazione alternativa potrebbe essere che i pazienti mostrano un *bias* della scansione visiva e dell'attenzione per i volti correlati alla percezione di una minaccia (Green et al., 2003; Savulich et

al., 2012), che a sua volta comporta un *bias* di risposta caratterizzato da una maggiore tendenza a percepire le emozioni come neutre e positive rispetto a negative, forse a causa di un comportamento di evitamento delle minacce (Marsh et al., 2005). Il trauma precoce è un fattore di rischio ben studiato per la psicosi, che determina altresì modificazioni epigenetiche (Tomassi & Tosato, 2017), e risulta associato sia a difficoltà di riconoscimento delle emozioni che a evitamento selettivo della minaccia (Doretto & Scivoletto, 2018; Herzog et al., 2018). In questo progetto è stata indagata per la prima volta la possibile associazione tra il meccanismo epigenetico della metilazione del DNA dell'intero genoma e il riconoscimento delle emozioni facciali. Lo sviluppo futuro di questo lavoro potrebbe valutare se la firma epigenetica dell'esposizione ambientale a noti fattori di rischio per psicosi come eventi traumatici possa spiegare più varianza nell'associazione tra riconoscimento delle emozioni e disturbi psicotici.

## Bibliografia

- Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, Smith CL, Faraone SV, Wilcox M, et al. (2005). Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 134(1):60–6. doi:10.1002/ajmg.b.30140.
- Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. (2006). Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.*,15(21):3132–45. doi:10.1093/hmg/ddl253.
- Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, Lambert AW, Ozturk S, Sivaraman V, et al. (2011). Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.*, 129(2):183–90. doi:10.1016/j.schres.2011.04.007.
- Abdolmaleky HM, Nohesara S, Ghadirivasfi M, Lambert AW, Ahmadkhaniha H, Ozturk S, et al. (2014). DNA hypermethylation of serotonin transporter gene promoter in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res.*, 152(2):373–80. doi:10.1016/j.schres.2013.12.007.
- Aberg KA, McClay JL, Nerella S, Clark S, Kumar G, Chen W, et al. (2014). Methylome-wide association study of schizophrenia: Identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA Psychiat.*;71(3):255–64. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3730.
- Addington, J., Piskulic, D., Perkins, D., Woods, S. W., Liu, L., & Penn, D. L. (2012). Affect recognition in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 140(1), 87–92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.012>
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: A mediator between cognitive and social functioning in psychosis? In *Schizophrenia Research*, 85(1-3):142–150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.028>
- Adolphs, R. (2002) Recognizing Emotion from Facial Expressions: Psychological and Neurological Mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 1(1):21-62. <https://doi.org/10.1177/1534582302001001003>

- Ajnakina, O., Lally, J., Di Forti, M., Kolliakou, A., Gardner-Sood, P., Lopez-Morinigo, J., ... Vassos, E. (2017). Patterns of illness and care over the 5 years following onset of psychosis in different ethnic groups; the GAP-5 study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 52(9). <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1417-6>
- Ajnakina, O., Stubbs, B., Francis, E., Gaughran, F., David, A. S., Murray, R. M., & Lally, J. (2020). Hospitalisation and length of hospital stay following first-episode psychosis: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, 50(6). <https://doi.org/10.1017/S0033291719000904>
- Allott, K. A., Rice, S., Bartholomeusz, C. F., Klier, C., Schlögelhofer, M., Schäfera, M. R., Ammingeret, P. G. (2015) Emotion recognition in unaffected first-degree relatives of individuals with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(2):322-328. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.010>
- Altman, D. G., & Royston, P. (2006). The cost of dichotomising continuous variables. *British Medical Journal*, 332(7549). <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1080>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andric, S., Maric, N. P., Mihaljevic, M., Mirjanic, T., & van Os, J. (2016). Familial covariation of facial emotion recognition and IQ in schizophrenia. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.022>
- Arciniegas, D. B. (2015, June 5). Psychosis. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7>
- Austin, P. C., & Hux, J. E. (2002). A brief note on overlapping confidence intervals. *Journal of Vascular Surgery*, 36(1). <https://doi.org/10.1067/mva.2002.125015>
- Baker, S. C., Horga, G., Konova, A. B. & Daw, N. D. (2019) A distinct inferential mechanism for

delusions in schizophrenia. *Brain*, awz051, <https://doi.org/10.1093/brain/awz051>.

- Barkl, S. J., Lah, S., Harris, A. W. F., & Williams, L. M. (2014). Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: A systematic review with meta-analysis. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.049>
- Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(4). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt065>
- Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D'Amato, T., Saoud, M., & Tazi, I. (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 191, 126–130. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.028829>
- Bentall, R. P., De Sousa, P., Varese, F., Wickham, S., Sitko, K., Haarmans, M., & Read, J. (2014). From adversity to psychosis: Pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0914-0>
- Benton, A. L., & Van Allen, M. W. (1968). Impairment in Facial Recognition in Patients with Cerebral Disease. *Cortex*, 4(4), 344-358. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(68\)80018-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(68)80018-8)
- Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018) Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*, 173(7):1705-1715. doi:10.1016/j.cell.2018.05.046
- Blyler, C. R., Gold, J. M., Iannone, V. N., Buchanan, R. W. (2000) Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 46(2-3):209-215. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00017-7)
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: Meta-analytic study. *British Journal of Psychiatry*, 195(6).



<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055731>.

Bouaziz, M., Ambroise, C., & Guedj, M. (2011). Accounting for population stratification in practice:

A comparison of the main strategies dedicated to genome-wide association studies. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028845>

Bourque, F., Van Der Ven, E., & Malla, A. (2011). A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine*, 41(5).

<https://doi.org/10.1017/S0033291710001406>.

Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3):213-225.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.008>

Caldioli A, Buoli M, Serati M, Cahn W, Altamura AC. (2016) General and social cognition in remitted first-episode schizophrenia patients: a comparative study. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 266(7):639-647. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0701-x>

[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(200021\)97:1<12::aid-ajmg3>3.3.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(200021)97:1<12::aid-ajmg3>3.3.co;2-1)

Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*,

97(1). [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(200021\)97:1<12::aid-ajmg3>3.3.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(200021)97:1<12::aid-ajmg3>3.3.co;2-1)

Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., ...

Murray, R. M. (1999). Heritability Estimates for Psychotic Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 56(2). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.162>

Carrard A, Salzman A, Malafosse A, Karege F. (2011). Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J Affect Disord.*, 132(3):450–3. doi:10.1016/j.jad.2011.03.018.

[doi:10.1016/j.jad.2011.03.018](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.018).

Catalan, A., Gonzalez de Artaza, M., Bustamante, S., Orgaz, P., Osa, L., Angosto, V., Valverde, C.,

Bilbao, A., Madrazo, A., van Os, J., & Gonzalez-Torres, M. A. (2016) Differences in Facial Emotion Recognition between First Episode Psychosis, Borderline Personality Disorder and

- Healthy Controls. *PLoS ONE*, 11(7):e0160056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160056>.
- Chan, R. C. K., Li, H., Cheung, E. F. C., & Gong, Q. yong. (2010). Impaired facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 178(2):381-390. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.035>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., ... Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Choi, S. W., Mak, T. S. H., & O'Reilly, P. F. (2020). Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols*, 15(9). <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., ... Sullivan, P. F. (2009). A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 14(1):10-17. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.126>
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., ... Tzeng, J. Y. (2009). Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 166(5):540-556. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08091354>
- Coleman, J. R. I., Lester, K. J., Keers, R., Munafò, M. R., Breen, G., & Eley, T. C. (2017). Genome-wide association study of facial emotion recognition in children and association with polygenic risk for mental health disorders. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 174(7):701-711. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32558>
- Comparelli, A., Corigliano, V., De Carolis, A., Mancinelli, I., Trovini, G., Ottavi, G., Dehning, J., Tatarelli, R., Brugnoli, R., & Girardi, P. (2013). Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 143(1):65–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.005>
- Çöpoğlu ÜS, İğci M, Bozgeyik E, Kokaçya MH, İğci YZ, Dokuyucu R, et al. (2016). DNA

Methylation of BDNF Gene in Schizophrenia. *Med Sci Monit.*, 22:397.

- Craddock, N., Kendler, K., Neale, M., Nurnberger, J., Purcell, S., Rietschel, M., ... Thapar, A. (2009). Dissecting the phenotype in genome-wide association studies of psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry*, 195(2):97-99. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.063156>
- Dalili, M. N., Penton-Voak, I. S., Harmer, C. J., Munafò, M. R. (2014) Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 45(6):1135-1144. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002591>
- Daros, A. R., Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Harris, M. S. H., & Sweeney, J. A. (2014). Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophrenia Research*, 153(0):32-37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.009>
- Das, S., Forer, L., Schönherr, S., Sidore, C., Locke, A. E., Kwong, A., ... Fuchsberger, C. (2016) Next-generation genotype imputation service and methods. *Nature Genetics*, 48(10), 1284-1287. <https://doi.org/10.1038/ng.3656>
- de Nijs, J., Meijer, J. H., de Haan, L., Meijer, C. J., Bruggeman, R., van Haren, N. E. M., Kahn, R. S., Cahn, W. (2018) Associations between olfactory identification and (social) cognitive functioning: A cross-sectional study in schizophrenia patients and healthy controls. *Psychiatric Research*, 266:147-151. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.009>
- Deaton, A. M., & Bird, A. (2011). CpG islands and the regulation of transcription. *Genes & development*, 25(10), 1010–1022. <https://doi.org/10.1101/gad.2037511>
- Dempster, E., Viana, J., Pidsley, R., & Mill, J. (2013). Epigenetic studies of schizophrenia: Progress, predicaments, and promises for the future. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 11–16. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs139>
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., ... van der Ven, E. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 6(5).

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)

- Dima, D., de Jong, S., Breen, G., & Frangou, S. (2016). The polygenic risk for bipolar disorder influences brain regional function relating to visual and default state processing of emotional information. *NeuroImage: Clinical*, 12:838-844. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.022>
- Doretto, V., & Scivoletto, S. (2018). Effects of early neglect experience on recognition and processing of facial expressions: A systematic review. In *Brain Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci8010010>
- Dudbridge, F. (2013). Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores. *PLoS Genetics*, 9(3), e1003348. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003348>
- Dzafic, I., Burianová, H., Periyasamy, S., & Mowry, B. (2018). Association between schizophrenia polygenic risk and neural correlates of emotion perception. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 276:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.04.005>
- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., & Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457–463. <https://doi.org/10.1038/nature02625>
- Elliott, H.R., Tillin, T., McArdle, W.L. et al. (2014). Differences in smoking associated DNA methylation patterns in South Asians and Europeans. *Clin Epigenet* 6, 4. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-6-4>
- Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33(6):766–771. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012>
- Engemann, K., Pedersen, C. B., Arge, L., Tsirogiannis, C., Mortensen, P. B., & Svenning, J. C. (2018). Childhood exposure to green space – A novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.026>
- Favrod, J., Rexhaj, S., Bardy, S., Ferrari, P., Hayoz, C., Moritz, S., Conus, P. & Bonsack, C. (2014) Sustained antipsychotic effect of metacognitive training in psychosis: A randomized-controlled

- study. *European Psychiatry*, 29(5), 275-281.
- Fett, A.-K. J., Maat, A., GROUP Investigators. (2013) Social Cognitive Impairments and Psychotic Symptoms: What is the Nature of Their Association? *Schizophrenia Bulletin*, 39(1):77–85.
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Friis, S., Melle, I., Johannessen, J. O., Røssberg, J. I., Barder, H. E., Evensen, J. H., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., Langeveld, J., Larsen, T. K., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Simonsen, E., Vaglum, P. W., & McGlashan, T. H. (2015). Early Predictors of Ten-Year Course in First-Episode Psychosis. *Psychiatric Services*, 67(4):438–443. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400558>
- Gaebel, W. (2011). *Schizophrenia: Current Science and Clinical Practice*. *Schizophrenia: Current Science and Clinical Practice*. John Wiley and Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470978672>
- Gao, S., Cheng, J., Li, G., Sun, T., Xu, Y., Wang, Y., Du, X., Xu, G., & Duan, S. (2017). Catechol-O-methyltransferase gene promoter methylation as a peripheral biomarker in male schizophrenia. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 44, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.03.002>
- Gayer-Anderson, C., Jongsma, H. E., Di Forti, M., Quattrone, D., Velthorst, E., de Haan, L., ... Morgan, C. (2020) The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI) – Incidence and First-Episode Case-Control Programme. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(5):645–657. <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01831-x>
- Gejman, P. V, Sanders, A. R., & Kendler, K. S. (2011). Genetics of Schizophrenia: New Findings and Challenges. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 12(1), 121–144. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082410-101459>

- Germine, L., Robinson, E. B., Smoller, J. W., Calkins, M. E., Moore, T. M., Hakonarson, H., Daly, M. J., Lee, P. H., Holmes, A. J., Buckner, R. L., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2016). Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Translational Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.147>
- Gica, S., Poyraz, B., & Gulec, H. (2019). Are emotion recognition deficits in patients with schizophrenia states or traits? A 6-month follow-up study. *Indian Journal of Psychiatry*, *61*(1), 45–52. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_307\\_18](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_307_18)
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*(4). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. (2005). Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, *102*(26):9341–6. doi:10.1073/pnas.0503736102.
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2019). Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry*, *18*(2), 146–161. <https://doi.org/10.1002/wps.20624>
- Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Helleman, G. S., Horan, W. P., Kee, K., Kern, R. S., Lee, J., Sergi, M. J., Subotnik, K. L., Sugar, C. A., Ventura, J., Yee, C. M., & Nuechterlein, K. H. (2011). Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 854–864. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq171>
- Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research*, *119*(3). [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00129-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00129-X)
- Gu, X., Mao, X., Lussier, M. et al. (2016). GSG1L suppresses AMPA receptor-mediated synaptic transmission and uniquely modulates AMPA receptor kinetics in hippocampal neurons. *Nat Commun* *7*, 10873 <https://doi.org/10.1038/ncomms10873>

- Haas, B. W., Filkowski, M. M., Cochran, R. N., Denison, L., Ishak, A., Nishitani, S., & Smith, A. K. (2016). Epigenetic modification of OXT and human sociability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602809113>
- Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D. L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *105*:212–219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
- Hannon E, Dempster EL, Mansell G, Burrage J, Bass N, Bohlken MM, Corvin A, Curtis CJ, Dempster D, Di Forti M, Dinan TG, Donohoe G, Gaughran F, Gill M, Gillespie A, Gunasinghe C, Hulshoff HE, Hultman CM, Johansson V, Kahn RS, Kaprio J, Kenis G, Kowalec K, MacCabe J, McDonald C, McQuillin A, Morris DW, Murphy KC, Mustard CJ, Nenadic I, O'Donovan MC, Quattrone D, Richards AL, Rutten BP, St Clair D, Therman S, Touloupoulou T, Van Os J, Waddington JL; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC); CRESTAR consortium; Sullivan P, Vassos E, Breen G, Collier DA, Murray RM, Schalkwyk LS, Mill J. (2021). DNA methylation meta-analysis reveals cellular alterations in psychosis and markers of treatment-resistant schizophrenia. *Elife*. Feb 26;10:e58430. doi: 10.7554/eLife.58430.
- Hannon, E., Dempster, E., Viana, J., Burrage, J., Smith, A. R., Macdonald, R., St Clair, D., Mustard, C., Breen, G., Therman, S., Kaprio, J., Touloupoulou, T., Hulshoff Pol, H. E., Bohlken, M. M., Kahn, R. S., Nenadic, I., Hultman, C. M., Murray, R. M., Collier, D. A., ... Mill, J. (2016). An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia: evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome Biology*, *17*(1):176. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1041-x>
- Hargreaves, A., Mothersill, O., Anderson, M., Lawless, S., Corvin, A., Donohoe, G. (2016) Detecting facial emotion recognition deficits in schizophrenia using dynamic stimuli of varying intensities. *Neuroscience Letters*, *633*:47-54.
- Harrison, G., Glazebrook, C., Brewin, J., Cantwell, R., Dalkin, T., Fox, R., ... Medley, I. (1997).

- Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. *Psychological Medicine*, 27(4). <https://doi.org/10.1017/S0033291796004643>
- Harrison, Glynn, Gunnell, D., Glazebrook, C., Page, K., & Kwiecinski, R. (2001). Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study. *British Journal of Psychiatry*, 179(4), 346–350. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.346>
- Herzog, S., DePierro, J., & D'Andrea, W. (2018). Driven to distraction: Childhood trauma and dissociation, but not PTSD symptoms, are related to threat avoidance. *European Journal of Trauma & Dissociation*, 2(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2018.03.001>
- Hirschhorn, J. N., & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*, 6(2). <https://doi.org/10.1038/nrg1521>
- Horan, W. P., Green, M. F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K., Kern, R. S., Lee, J., Sergi, M. J., Subotnik, K. L., Sugar, C. A., Ventura, J., & Nuechterlein, K. H. (2011). Social Cognition in Schizophrenia, Part 2: 12-Month Stability and Prediction of Functional Outcome in First-Episode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 865–872. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr001>
- Houseman, E.A., Accomando, W.P., Koestler, D.C. et al. (2012). DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution. *BMC Bioinformatics* 13, 86 <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-86>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shiralil, M., ... McIntosh, A. M. (2019) Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3):343-352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Howes O, McCutcheon R, Stone J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol.*, 29(2):97–115.
- Huang HS, Akbarian S. (2007). GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS One.*, 2(8):e809. doi:10.1371/journal.pone.0000809.



- Hubbard, L., Tansey, K. E., Rai, D., Jones, P., Ripke, S., Chambert, K. D., Moran, J. L., Mccarroll, S. A., Linden, D. E. J., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Walters, J. T. R., & Zammit, S. (2016). Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv168>
- Huddy, V. C., Clark, L., Harrison, I., Ron, M. A., Moutoussis, M., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2013). Reflection impulsivity and response inhibition in first-episode psychosis: Relationship to cannabis use. *Psychological Medicine*, 43(10):2097-2107. <https://doi.org/10.1017/S0033291712003054>
- Ikegame T, Bundo M, Sunaga F, Asai T, Nishimura F, Yoshikawa A, et al. (2013). DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. *Neurosci Res.*, 77(4):208–14.
- Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H., & Miettunen, J. (2017). Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 11(6), 453–460. <https://doi.org/10.1111/eip.12412>
- Irani, F., Seligman, S., Kamath, V., Kohler, C., & Gur, R. C. (2012). A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.023>
- Iyegbe, C., Campbell, D., Butler, A., Ajnakina, O., & Sham, P. (2014). The emerging molecular architecture of schizophrenia, polygenic risk scores and the clinical implications for GxE research. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0823-2>
- Janssens, M., Lataster, T., Simons, C. J. P., Oorschot, M., Lardinois, M., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2012). Emotion recognition in psychosis: No evidence for an association with real world social functioning. *Schizophrenia Research*, 142(1), 116–121. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.003>
- Johnston, P. J., Enticott, P. G., Mayes, A. K., Hoy, K. E., Herring, S. E., Fitzgerald, P. B. (2008)

Symptom Correlates of Static and Dynamic Facial Affect Processing in Schizophrenia: Evidence of a Double Dissociation? *Schizophrenia Bulletin*, 36(4):680-687.

Jongsma, H. E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., ... Cristofalo, D. (2018). Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry*, 75(1). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3554>

Jongsma, H. E., Turner, C., Kirkbride, J. B., & Jones, P. B. (2019). International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 4(5):e229–e244. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30056-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30056-8)

Juola, P., Miettunen, J., Veijola, J., Isohanni, M., & Jääskeläinen, E. (2013). Predictors of short - and long-term clinical outcome in schizophrenic psychosis - the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *European Psychiatry*, 28(5). <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.11.001>

Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>

Kee, K. S., Green, M. F., Mintz, J., & Brekke, J. S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 29(3), 487–497. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007021>

Keller S, Errico F, Zarrilli F, Florio E, Punzo D, Mansueto S, et al. (2014). DNA methylation state of BDNF gene is not altered in prefrontal cortex and striatum of schizophrenia subjects. *Psychiatry Res.*, 220(3):1147–50.

Kim, M., Costello, J. (2017). DNA methylation: an epigenetic mark of cellular memory. *Exp Mol Med*, 49, e322. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.10>

Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, et al. (2014). Aberrant DNA methylation of blood in schizophrenia by adjusting for estimated cellular proportions. *Neuromolecular Med.*, 16(4):697–703. doi:10.1007/s12017-014-8319-5.

- Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, et al. (2013). DNA methylation signatures of peripheral leukocytes in schizophrenia. *Neuromolecular Med.*, 15(1):95–101. doi:10.1007/s12017-012-8198-6.
- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Tarrant, J., ... Jones, P. B. (2006). Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes: Findings From the 3-Center ÆSOP Study. *Archives of General Psychiatry*, 63(3):250–258. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.250>
- Kohler, C. G., Richard, J. A., Brensinger, C. M., Borgmann-Winter, K. E., Conroy, C. G., Moberg, P. J., Gur, R. C., Gur, R. E., & Calkins, M. E. (2014). Facial emotion perception differs in young persons at genetic and clinical high-risk for psychosis. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.01.023>
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analytic review. In *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn192>
- Kohler, C. G., Turner, T. H., Bilker, W. B., Brensinger, C. M., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *The American Journal of Psychiatry*, 160(10):1768–1774. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1768>
- Kordi-Tamandani DM, Sahranavard R, Torkamanzehe A. (2013). Analysis of association between dopamine receptor genes' methylation and their expression profile with the risk of schizophrenia. *Psychiatr Genet.*, 23(5):183–7. doi:10.1097/YPG.0b013e328363d6e1.
- Koren, D., Seidman, L. J., Goldsmith, M., & Harvey, P. D. (2006). Real-world cognitive--and metacognitive--dysfunction in schizophrenia: a new approach for measuring (and remediating) more “right stuff”. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 310–326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj035>
- Kotov, R., Fochtmann, L., Li, K., Tanenberg-Karant, M., Constantino, E. A., Rubinstein, J., Perlman,

- G., Velthorst, E., Fett, A. K. J., Carlson, G., & Bromet, E. J. (2017). Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: Evidence from the suffolk county mental health project. *American Journal of Psychiatry*, *174*(11). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101191>
- Kucharska-Pietura, K., David, A. S., Masiak, M., & Phillips, M. L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *British Journal of Psychiatry*, *187*(6), 523–528. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.523>
- Kuharic, D. B., Makaric, P., Kekin, I., Lovrencic, I. L., Savic, A., Ostojic, D., Silic, A., Brecic, P., Bajic, Z., & Kuzman, M. R. (2019). Differences in Facial Emotional Recognition between Patients with the First-Episode Psychosis, Multi-episode Schizophrenia, and Healthy Controls. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617718001029>
- Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K. C., Gaughran, F., & Murray, R. M. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *British Journal of Psychiatry*, *211*(6):350–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
- Lavoie, M. A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P. L., & Achim, A. M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *209*(2):129-135. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.037>
- Lenz, T., Knowles, E., Davies, G., Guha, S., Liewald, D. C., Starr, J. M., Djurovic, S., Melle, I., Sundet, K., Christoforou, A., Reinvang, I., Mukherjee, S., Derosse, P., Lundervold, A., Steen, V. M., John, M., Espeseth, T., Rääkkönen, K., Widen, E., ... Malhotra, A. K. (2014). Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: A report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT). *Molecular Psychiatry*, *19*(2). <https://doi.org/10.1038/mp.2013.166>
- Leppänen, J. M., Niehaus, D. J. H., Koen, L., Du Toit, E., Schoeman, R., Emsley, R. (2008) Deficits

in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: Evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophrenia Research*, 99(1):270-273.

- Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., ... Helgason, T. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73(1). <https://doi.org/10.1086/376549>
- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2017). Prospects for using risk scores in polygenic medicine. *Genome Medicine*, 12(44). <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0489-y>
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.*, 6(4):312–24.
- Li M, Li Y, Qin H, Tubbs JD, Li M, Qiao C, Lin J, Li Q, Fan F, Gou M, Huang J, Tong J, Yang F, Tan Y, Yao Y. (2021). Genome-wide DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia in the Chinese Han population. *Mol Psychiatry*. 26(8):4475-4485. doi: 10.1038/s41380-020-00968-0. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2021 Jan 4.
- Liebers, D. T., Pirooznia, M., Seiffudin, F., Musliner, K. L., Zandi, P. P., & Goes, F. S. (2016). Polygenic risk of schizophrenia and cognition in a population-based survey of older adults. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw001>
- Lieslehto, J., Kiviniemi, V. J., Nordström, T., Barnett, J. H., Murray, G. K., Jones, P. B., Paus, T., & Veijola, J. (2019). Polygenic risk score for schizophrenia and face-processing network in young adulthood. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby139>
- Loh, P.-R., Danecek, P., Palamara, P. F., Fuchsberger, C., A Reshef, Y., K Finucane, H. ... Price, A. L. (2016). Reference-based phasing using the haplotype reference consortium panel. *Nature Genetics*, 48(11), 1443–1448.
- Maat, A., van Montfort, S. J. T., de Nijs, J., Derks, E. M., Kahn, R. S., Linszen, D. H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L., & Myin-Germeys, I. (2015). Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. *Schizophrenia*

*Research*, 161(2):392–398. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.027>

- MacGregor-Fors, I., & Payton, M. E. (2013). Contrasting Diversity Values: Statistical Inferences Based on Overlapping Confidence Intervals. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056794>
- Mallett, R. (1997). Sociodemographic schedule. London: Section of Social Psychiatry, Institute of Psychiatry.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Mark, W., & Touloupoulou, T. (2016). Cognitive intermediate phenotype and genetic risk for psychosis. *Current Opinion in Neurobiology*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.08.008>
- Marsh, A. A., Ambady, N., & Kleck, R. E. (2005). The effects of fear and anger facial expressions on approach- and avoidance-related behaviors. *Emotion*, 5(1). <https://doi.org/10.1037/1528-3542.5.1.119>
- Martin, A. R., Daly, M. J., Robinson, E. B., Hyman, S. E., Neale, B. M. (2019) Predicting Polygenic Risk of Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*, 15;86(2):97-109.
- Martin, D., Croft, J., Pitt, A., Strelchuk, D., Sullivan, S., & Zammit, S. (2020). Systematic review and meta-analysis of the relationship between genetic risk for schizophrenia and facial emotion recognition. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.031>
- Mazzoncini, R., Donoghue, K., Hart, J., Morgan, C., Doody, G. A., Dazzan, P., ... Fearon, P. (2010). Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(5). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01483.x>
- McCarthy, S., Das, S., Kretschmar, W., Delaneau, O., Wood, A. R., Teumer, A., ... Marchini, J. (2016). A reference panel of 64976 haplotypes for genotype imputation. *Nature Genetics*, 48(10), 1279–1283.
- McCleery, A., & Nuechterlein, K. H. (2019). Cognitive impairment in psychotic illness: Prevalence,

- profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3). <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/amccleery>
- McGrath, J. J. (2005). Variations in the Incidence of Schizophrenia: Data Versus Dogma. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1):195–197. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi052>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGuffin, P., Farmer, A., & Harvey, I. (1991). A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Archives of general psychiatry*, 48(8):764–770. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810320088015>
- McIntosh, A. M., Gow, A., Luciano, M., Davies, G., Liewald, D. C., Harris, S. E., Corley, J., Hall, J., Starr, J. M., Porteous, D. J., Tenesa, A., Visscher, P. M., & Deary, I. J. (2013). Polygenic risk for schizophrenia is associated with cognitive change between childhood and old age. *Biological Psychiatry*, 73(10). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.011>
- Meijer, J., Simons, C. J. P., Quee, P. J., Verweij, K., GROUP Investigators. (2012) Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. *Acta Psychiatr Scand*, 125:66–76.
- Melas PA, Rogdaki M, Ösby U, Schalling M, Lavebratt C, Ekström TJ. (2012). Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic drug treatment and disease onset. *FASEB J.*, 26(6):2712–8.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L., Jia, P., Assadzadeh, A., Flanagan, J., Schumacher, A., Wang, S. C., & Petronis, A. (2008). Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *American journal of human genetics*, 82(3), 696–711. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.008>
- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic

review. *Schizophrenia Research*, 197:2–8.

- Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687>
- Morgan, C., Charalambides, M., Hutchinson, G., & Murray, R. M. (2010). Migration, Ethnicity, and Psychosis: Toward a Sociodevelopmental Model. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4):655–664. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq051>
- Morgan, C., Kirkbride, J., Hutchinson, G., Craig, T., Morgan, K., Dazzan, P., ... Fearon, P. (2008). Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychological Medicine*, 38(12):1701–1715. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004534>
- Morgan, C., Lappin, J., Heslin, M., Donoghue, K., Lomas, B., Reininghaus, U., ... Dazzan, P. (2014). Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: The AESOP-10 study. *Psychological Medicine*, 44(13). <https://doi.org/10.1017/S0033291714000282>
- Murphy BC, O'Reilly RL, Singh SM. (2005). Site-specific cytosine methylation in S-COMT promoter in 31 brain regions with implications for studies involving schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 133(1):37–42. doi:10.1002/ajmg.b.30134.
- Murphy, T. M., & Mill, J. (2014). Epigenetics in health and disease: heralding the EWAS era. *Lancet (London, England)*, 383(9933), 1952–1954. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60269-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60269-5)
- Murray, R. M., Mondelli, V., Stilo, S. A., Trotta, A., Sideli, L., Ajnakina, O., Ferraro, L., Vassos, E., Iyegbe, C., Schoeler, T., Bhattacharyya, S., Marques, T. R., Dazzan, P., Lopez-Morinigo, J., Colizzi, M., O'Connor, J., Falcone, M. A., Quattrone, D., Rodriguez, V., ... Di Forti, M. (2020). The influence of risk factors on the onset and outcome of psychosis: What we learned from the GAP study. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.011>
- Nohesara S, Ghadirivasfi M, Mostafavi S, Eskandari MR, Ahmadkhaniha H, Thiagalingam S, et al. (2011). DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in



- schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res.*, 45(11):1432–8.  
doi:10.1016/j.jpsychires.2011.06.013.
- O'Donovan, M. C., Owen, M. J. (2016) The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nature Medicine*, 22:1214.
- Ohi, K., Sumiyoshi, C., Fujino, H., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., ... Hashimoto, R. (2018). Genetic overlap between general cognitive function and schizophrenia: A review of cognitive GWASs. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3822.
- Park, S., & Gooding, D. C. (2014). Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.09.005>
- Patterson, N., Price, A. L., & Reich, D. (2006). Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genetics*, 2(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020190>
- Payton, M. E., Greenstone, M. H., Schenker, N. (2003) Overlapping confidence intervals or standard error intervals: What do they mean in terms of statistical significance? *Journal of Insect Science*, 3(1):34.
- Pelletier-Baldelli, A., & Holt, D. J. (2019). Are Negative Symptoms Merely the “Real World” Consequences of Deficits in Social Cognition? *Schizophrenia Bulletin*, 46(2):236–241.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbz095>
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2007). Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3):408–411.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn014>
- Peterson, R. E., Kuchenbaecker, K., Walters, R. K., Chen, C. Y., Popejoy, A. B., Periyasamy, S., Lam, M., Iyegbe, C., Strawbridge, R. J., Brick, L., Carey, C. E., Martin, A. R., Meyers, J. L., Su, J., Chen, J., Edwards, A. C., Kalungi, A., Koen, N., Majara, L., ... Duncan, L. E. (2019). Genome-wide Association Studies in Ancestrally Diverse Populations: Opportunities,

- Methods, Pitfalls, and Recommendations. *Cell*, 179(3):589-603. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.051>
- Pidsley R, Y Wong CC, Volta M, Lunnon K, Mill J, Schalkwyk LC (2013). A data-driven approach to preprocessing Illumina 450K methylation array data. *BMC Genomics*, 14:293. doi: 10.1186/1471-2164-14-293.
- Pinkham, A. E., & Penn, D. L. (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 143(2):167–178. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.005>
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, 40(3):879–891.
- Preston, G. A., & Weinberger, D. R. (2005). Intermediate phenotypes in schizophrenia: A selective review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(2).
- Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., Reich, D. (2006) Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics*, 38(8):904-909.
- Puglia, M. H., Lillard, T. S., Morris, J. P., & Connelly, J. J. (2015). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422096112>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., ... Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256). <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Quattrone, D., Di Forti, M., Gayer-Anderson, C., Ferraro, L., Jongsma, H. E., Tripoli, G., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Lasalvia, A., Tortelli, A., Llorca, P.-M., de Haan, L., Velthorst, E., Bobes, J., Bernardo, M., ... Reininghaus, U. (2019).

Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychological Medicine*, 49(8):1378–1391. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0033291718002131>

Rabinowitz, J., Levine, S. Z., & Häfner, H. (2006). A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 88(1–3). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.007>

Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510). <https://doi.org/10.1038/nature13595>

Ripke, S., Wray, N., Lewis, C., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., ... Sullivan, P. F. (2013) A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 18:497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>

Robinson, E. B., Kirby, A., Ruparel, K., Yang, J., McGrath, L., Anttila, V., Neale, B. M., Merikangas, K., Lehner, T., Sleiman, P. M. A., Daly, M. J., Gur R., Gur R., & Hakonarson, H. (2015) The genetic architecture of pediatric cognitive abilities in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Molecular Psychiatry*, 20(4):454-458. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.65>

Romero-Ferreiro, M. V., Aguado, L., Rodriguez-Torresano, J., Palomo, T., Rodriguez-Jimenez, R., Pedreira-Massa, J. L. (2016) Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 172(1-3):177-183.

Rothman, K. J. (1990) No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1:43-46.

Rubin, L. H., Connelly, J. J., Reilly, J. L., Carter, C. S., Drogos, L. L., Pournajafi-Nazarloo, H., Ruocco, A. C., Keedy, S. K., Matthew, I., Tandon, N., Pearlson, G. D., Clementz, B. A., Tamminga, C. A., Gershon, E. S., Keshavan, M. S., Bishop, J. R., & Sweeney, J. A. (2016). Sex and Diagnosis-Specific Associations between DNA Methylation of the Oxytocin Receptor Gene with Emotion Processing and Temporal-Limbic and Prefrontal Brain Volumes in Psychotic Disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.10.003>

- Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Hill, S. K., Keshavan, M. S., Gur, R. C., & Sweeney, J. A. (2014). Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophrenia Research, 158*(1-3):105–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.001>
- Rutten, B. P. F., & Mill, J. (2009). Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin, 35*(6):1045–1056. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp104>
- Ruzicka WB, Subburaju S, Benes FM. (2015). Circuit-and Diagnosis-Specific DNA Methylation Changes at  $\gamma$ -Aminobutyric Acid-Related Genes in Postmortem Human Hippocampus in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiat.*, 72(6):541–51.
- Sara, G. E., Large, M. M., Matheson, S. L., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. D. (2015). Stimulant use disorders in people with psychosis: A meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* <https://doi.org/10.1177/0004867414561526>
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: A meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia Bulletin.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs080>
- Savulich, G., Shergill, S., & Yiend, J. (2012). Biased Cognition in Psychosis. *Journal of Experimental Psychopathology, 3*(4). <https://doi.org/10.5127/jep.016711>
- Schoeler, T., Monk, A., Sami, M. B., Klamerus, E., Foglia, E., Brown, R., ... Bhattacharyya, S. (2016). Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry, 3*(3). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00363-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00363-6)
- Seeman, M. V. (2019). Does Gender Influence Outcome in Schizophrenia? *Psychiatric Quarterly.*

<https://doi.org/10.1007/s11126-018-9619-y>

- Shafee, R., Nanda, P., Padmanabhan, J. L., Tandon, N., Alliey-Rodriguez, N., Kalapurakkel, S.,...Robinson, E. B. (2018). Polygenic risk for schizophrenia and measured domains of cognition in individuals with psychosis and controls. *Translational Psychiatry*, 8(1):78.
- Simons, C. J. P., Bartels-Velthuis, A. A., Pijnenborg, G. H. M., & Investigators, G. R. and O. of P. (GROUP). (2016). Cognitive Performance and Long-Term Social Functioning in Psychotic Disorder: A Three-Year Follow-Up Study. *PLOS ONE*, 11(4):e0151299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151299>
- Singh, S. P., Cooper, J. E., Fisher, H. L., Tarrant, C. J., Lloyd, T., Banjo, J., Corfe, S., & Jones, P. (2005). Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophrenia research*, 80(1):117–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.018>
- Smigielski, L., Jagannath, V., Rössler, W., Walitza, S., & Grünblatt, E. (2020). Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings. *Molecular psychiatry*, 25(8), 1718–1748. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0601-3>
- Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Kendler, K. S. (2019). Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 409–420.
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., Agerbo, E., ... Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics*, 51(5):793–803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- StataCorp (2017). Stata statistical software: Release 15. College Station, TX: StataCorpLLC.

- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., Verdoux, H., & Van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine*, 32(2):347–358. <https://doi.org/10.1017/s0033291701005141>
- Stilo, S. A., Gayer-Anderson, C., Beards, S., Hubbard, K., Onyejiaka, A., Keraite, A., ... Morgan, C. (2017). Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. *Psychological Medicine*, 47(5). <https://doi.org/10.1017/S0033291716002993>
- Stilo, Simona A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Stilo, Simona A., & Murray, R. M. (2010). The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3).
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Tarricone, I., Boydell, J., Kokona, A., Triolo, F., Gamberini, L., Sutti, E., ... Berardi, D. (2016). Risk of psychosis and internal migration: Results from the Bologna First Episode Psychosis study. *Schizophrenia Research*, 173(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.032>
- Tesli, M., Kauppi, K., Bettella, F., Brandt, C. L., Kaufmann, T., Espeseth, T., Mattingdal, M., Agartz, I., Melle, I., Djurovic, S., Westlye, L. T., & Andreassen, O. A. (2015). Altered brain activation during emotional face processing in relation to both diagnosis and polygenic risk of bipolar disorder. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134202>
- Thorup, A., Albert, N., Bertelsen, M., Petersen, L., Jeppesen, P., Le Quack, P., ... Nordentoft, M. (2014). Gender differences in first-episode psychosis at 5-year follow-up—two different courses of disease? Results from the OPUS study at 5-year follow-up. *European Psychiatry*, 29(1). <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.11.005>
- Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, Komori A, Sasaki T, Kato N, et al. (2008). Methylation status of

the reelin promoter region in the brain of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 63(5):530–3. doi:10.1016/j.biopsych.2007.07.003.

Tognin, S., Catalan, A., Modinos, G., Kempton, M. J., Bilbao, A., Nelson, B., Pantelis, C., Riecher-Rössler, A., Bressan, R., Barrantes-Vidal, N., Krebs, M. O., Nordentoft, M., Ruhrmann, S., Sachs, G., Rutten, B., van Os, J., de Haan, L., van der Gaag, M., EU-GEI High Risk Study, McGuire, P., ... Valmaggia, L. R. (2020). Emotion Recognition and Adverse Childhood Experiences in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4):823–833. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz128>

Tomassi, S., & Tosato, S. (2017). Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: The role of childhood trauma. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.018>

Tortelli, A., Morgan, C., Szoke, A., Nascimento, A., Skurnik, N., De Caussade, E. M., ... Murray, R. M. (2014). Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(7). <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0795-7>

Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., & Murray, R. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: Genetic modeling in twin samples. *Archives of General Psychiatry*, 64(12). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1348>

Toulopoulou, T., Zhang, X., Cherny, S., Dickinson, D., Berman, K. F., Straub, R. E., Sham, P., & Weinberger, D. R. (2019). Polygenic risk score increases schizophrenia liability through cognition-relevant pathways. *Brain*, 142(2):471–485. <https://doi.org/10.1093/brain/awy279>

Tronick E, Hunter RG. (2016). Waddington, Dynamic Systems, and Epigenetics. *Front Behav Neurosci*, 10:107. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00107.

Tulloch, A. D., Fearon, P., & David, A. S. (2006). Social outcomes in schizophrenia: from description to action. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(2). [https://journals.lww.com/copsychiatry/Fulltext/2006/03000/Social\\_outcomes\\_in\\_schizophreni](https://journals.lww.com/copsychiatry/Fulltext/2006/03000/Social_outcomes_in_schizophreni)

a\_\_from\_descriptio.5.aspx

- van 't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R. P. C., Larøi, F., & Kahn, R. S. (2004). Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophrenia Research*, *68*(2–3):271–281. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.006>
- van Dijke, A., van 't Wout, M., Ford, J. D., Aleman, A. (2016) Deficits in Degraded Facial Affect Labeling in Schizophrenia and Borderline Personality Disorder. *PLoS ONE*, *11*(6): e0154145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154145>.
- van Ommen, M. M., van Beilen, M., Cornelissen, F. W., Smid, H. G., Kneegtering, H., Aleman, A., van Laar, T., & GROUP Investigators (2016). The prevalence of visual hallucinations in non-affective psychosis, and the role of perception and attention. *Psychological Medicine*, *46*(8):1735–1747. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000246>
- van Os, J., Pries, L. K., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., Akdede, B., Binbay, T., Altınyazar, V., Yallınçetin, B., Gümüş-Akay, G., Cihan, B., Soygür, H., Ulaş, H., Cankurtaran, E. Ş., Kaymak, S. U., Mihaljevic, M. M., Petrovic, S. A., ... Guloksuz, S. (2019). Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. the EUGEI study. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S003329171900196X>
- van Os, J., & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, *15*(2). <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, *39*(2), 179–195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- van Os, J., Verkooyen, R., Hendriks, M., Henquet, C., Bak, M., Marcelis, M., Delespaul, P.,



- Krabbendam, L., & Myin-Germeys, I. (2008) A psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorders. *Tijdschrift voor psychiatrie*, *50 Spec no*, 77–83.
- van Os, J., Wright, P., & Murray, R. (1997). Follow-up studies of schizophrenia I: Natural history and non-psychopathological predictors of outcome. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *12(5)*:327s-41s. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83576-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83576-6)
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, *38(4)*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vassos, E., Di Forti, M., Coleman, J., Iyegbe, C., Prata, D., Euesden, J., ... Breen, G. (2017). An Examination of Polygenic Score Risk Prediction in Individuals With First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry*, *81(6)*:470–477. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.028>
- Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *38(6)*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs096>
- Veling, W., & Susser, E. (2011). Migration and psychotic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. <https://doi.org/10.1586/ern.10.91>
- Veling, W., Susser, E., Van Os, J., Mackenbach, J. P., Selten, J. P., & Hoek, H. W. (2008). Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *American Journal of Psychiatry*, *165(1)*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030423>
- Velthorst, E., Levine, S. Z., Henquet, C., de Haan, L., van Os, J., Myin-Germeys, I., & Reichenberg, A. (2013). To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia - a control-case family study. *Cognitive Neuropsychiatry*, *18(6)*:574–593.

<https://doi.org/10.1080/13546805.2012.731390>

- Ventura, J., Wood, R. C., Jimenez, A. M., Helleman, G. S. (2013) Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Research*, 151(1):78-84.
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics*. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Wickham, H., & Murray, R. M. (1997). Can biological markers identify endophenotypes predisposing to schizophrenia? *International Review of Psychiatry*, 9(4):355–364. <https://doi.org/10.1080/09540269775222>
- Wockner LF, Noble EP, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Whitehall VL, et al. (2014). Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Transl Psychiatry*, 4:e339. doi:10.1038/tp.2013.111.
- Wolffe AP, Matzke MA. (1999). Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 286(5439):481–6
- World Health Organization. (2018). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision)*.
- World Health Organization (WHO). (2008). Scaling up care for mental, neurological, and substance use disorders. *MhGAP: Mental Health Gap Action Programme*. <https://doi.org/ISBN:9789241596>
- Wray, N. R., Lee, S. H., Mehta, D., Vinkhuyzen, A. A. E., Dudbridge, F., & Middeldorp, C. M. (2014). Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(10):1068–1087.
- Xavier, R. M., Dungan, J. R., Keefe, R. S. E., & Vorderstrasse, A. (2018). Polygenic signal for symptom dimensions and cognitive performance in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2018.01.001>

- Yoshino Y, Kawabe K, Mori T, Mori Y, Yamazaki K, Numata S, et al. (2016). Low methylation rates of dopamine receptor D2 gene promoter sites in Japanese schizophrenia subjects. *World J Biol Psychiatry*, 17:449–56. doi:10.1080/15622975.2016.1197424.
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., Jones, P. B., Doody, G. A., Kapur, S., & Murray, R. M. (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: A comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *American Journal of Psychiatry*, 167(1). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010118>
- Zipursky, R. B., Reilly, T. J., & Murray, R. M. (2013). The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs135>
- Zoubovsky, S.P., Williams, M.T., Hoseus, S. et al. (2022). Neurobehavioral abnormalities following prenatal psychosocial stress are differentially modulated by maternal environment. *Transl Psychiatry* 12, 22 <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01785-5>

## **Appendice 1: pubblicazione scientifica**

Tripoli, G., Quattrone, D., Ferraro, L., et al. (2022). Facial Emotion Recognition in Psychosis and Associations With Polygenic Risk for Schizophrenia: Findings From the Multi-Center EU-GEI Case-Control Study. *Schizophrenia bulletin*, 48(5), 1104–1114. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac022>

# Facial Emotion Recognition in Psychosis and Associations With Polygenic Risk for Schizophrenia: Findings From the Multi-Center EU-GEI Case–Control Study

Giada Tripoli<sup>\*1,2</sup>, Diego Quattrone<sup>3–5</sup>, Laura Ferraro<sup>1,6</sup>, Charlotte Gayer-Anderson<sup>6,7</sup>, Caterina La Cascia<sup>1</sup>, Daniele La Barbera<sup>1</sup>, Crocettarachele Sartorio<sup>1</sup>, Fabio Seminerio<sup>1</sup>, Victoria Rodriguez<sup>2</sup>, Iliaria Tarricone<sup>7</sup>, Domenico Berardi<sup>8</sup>, Stéphane Jamain<sup>9,10</sup>, Celso Arango<sup>10</sup>, Andrea Tortelli<sup>11</sup>, Pierre-Michel Llorca<sup>12</sup>, Lieuwe de Haan<sup>13</sup>, Eva Velthorst<sup>13,14</sup>, Julio Bobes<sup>15</sup>, Miquel Bernardo<sup>16</sup>, Julio Sanjuán<sup>17</sup>, Jose Luis Santos<sup>18</sup>, Manuel Arrojo<sup>19</sup>, Cristina Marta Del-Ben<sup>20</sup>, Paulo Rossi Menezes<sup>21</sup>, Els van der Ven<sup>22,23</sup>, Peter B. Jones<sup>24,25</sup>, Hannah E. Jongsma<sup>26</sup>, James B. Kirkbride<sup>26,27</sup>, Sarah Tosato<sup>27</sup>, Antonio Lasalvia<sup>28,29</sup>, Alex Richards<sup>29,30</sup>, Michael O'Donovan<sup>29</sup>, Bart P.F. Rutten<sup>22</sup>, Jim van Os<sup>1,22,30</sup>, Craig Morgan<sup>6</sup>, Pak C. Sham<sup>3,31</sup>, Marta Di Forti<sup>3,4</sup>, Robin M. Murray<sup>2</sup>, and Graham K. Murray<sup>24,25,32</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedicine, Neuroscience, and Advanced Diagnostics, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>2</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>3</sup>Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>4</sup>National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, King's College London, London, UK; <sup>5</sup>Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany and National Institute for Health Research (NIHR) Mental Health Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK; <sup>6</sup>Department of Health Service and Population Research, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; <sup>7</sup>Department of Medical and Surgical Science, Psychiatry Unit, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna, Italy; <sup>8</sup>Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences, Psychiatry Unit, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna, Italy; <sup>9</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Faculté de Médecine, Université Paris-Est, Creteil, France; <sup>10</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IiSGM, CIBERSAM, Madrid, Spain; <sup>11</sup>Etablissement Public de Santé Maison Blanche, Paris, France; <sup>12</sup>Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; <sup>13</sup>Department of Psychiatry, Early Psychosis Section, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>14</sup>Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY; <sup>15</sup>Department of Medicine, Psychiatry Area, School of Medicine, Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo, Spain; <sup>16</sup>Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital clinic, Department of Medicine, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain; <sup>17</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidad de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Valencia, Spain; <sup>18</sup>Department of Psychiatry, Servicio de Psiquiatría Hospital “Virgen de la Luz”, Cuenca, Spain; <sup>19</sup>Department of Psychiatry, Psychiatric Genetic Group, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain; <sup>20</sup>Division of Psychiatry, Department of Neuroscience and Behaviour, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>21</sup>Department of Preventive Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>22</sup>Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; <sup>23</sup>Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Clinical, Neuro- and Developmental Psychology; <sup>24</sup>Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>25</sup>CAMEO Early Intervention Service, Cambridgeshire & Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, UK; <sup>26</sup>PsyLife Group, Division of Psychiatry, University College London, London, UK; <sup>27</sup>Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement, University of Verona, Verona, Italy; <sup>28</sup>Section of Psychiatry, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italy; <sup>29</sup>Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK; <sup>30</sup>Department Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, Utrecht University Medical Centre, Utrecht, The Netherlands; <sup>31</sup>Centre for Genomic Sciences, Li KaShing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China; <sup>32</sup>Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Australia

\*To whom correspondence should be addressed; Department of Biomedicine, Neuroscience, and Advanced Diagnostics, University of Palermo, Via G. La Loggia 1, 90129 Palermo, Italy, tel: +39(0)916555641, e-mail: [giada.tripoli@unipa.it](mailto:giada.tripoli@unipa.it)

**Background and Hypothesis:** Facial Emotion Recognition is a key domain of social cognition associated with psychotic disorders as a candidate intermediate phenotype. In this study, we set out to investigate global and specific facial

emotion recognition deficits in first-episode psychosis, and whether polygenic liability to psychotic disorders is associated with facial emotion recognition. **Study Design:** 828 First Episode Psychosis (FEP) patients and 1308

population-based controls completed assessments of the Degraded Facial Affect Recognition Task (DFAR) and a subsample of 524 FEP and 899 controls provided blood or saliva samples from which we extracted DNA, performed genotyping and computed polygenic risk scores for schizophrenia (SZ), bipolar disorder (BD), and major depressive disorder (MD). **Study Results:** A worse ability to globally recognize facial emotion expressions was found in patients compared with controls [ $B = -1.5$  (0.6), 95% CI  $-2.7$  to  $-0.3$ ], with evidence for stronger effects on negative emotions (fear [ $B = -3.3$  (1.1), 95% CI  $-5.3$  to  $-1.2$ ] and anger [ $B = -2.3$  (1.1), 95% CI  $-4.6$  to  $-0.1$ ]) than on happiness [ $B = 0.3$  (0.7), 95% CI  $-1$  to  $1.7$ ]. Pooling all participants, and controlling for confounds including case/control status, facial anger recognition was associated significantly with Schizophrenia Polygenic Risk Score (SZ PRS) [ $B = -3.5$  (1.7), 95% CI  $-6.9$  to  $-0.2$ ]. **Conclusions:** Psychosis is associated with impaired recognition of fear and anger, and higher SZ PRS is associated with worse facial anger recognition. Our findings provide evidence that facial emotion recognition of anger might play a role as an intermediate phenotype for psychosis.

*Key words:* facial affect recognition/genetic liability/first episode psychosis

## Introduction

Psychotic disorders are polygenic syndromes, with many common genetic variants contributing to the risk of illness onset. The Psychiatric Genomic Consortium (PGC) identified 108 specific genetic loci reaching genome-wide significance for schizophrenia. These are common genetic variants that can be summarized into an individual polygenic risk score (PRS).<sup>1-3</sup> Before the GWAS era, studies on twins and first-degree relatives of patients suggested that the genes implicated in the risk of schizophrenia and related disorders affect some heritable traits on the causal pathway to the illness.<sup>4</sup> Those traits, known as intermediate phenotypes, are “simpler clues to genetic underpinnings than the disease syndrome itself,”<sup>5</sup> and putatively more directly influenced by risk genes.<sup>6</sup> Therefore, they might represent useful research targets to help unravel the biological mechanisms contributing to these disorders.

Patients with psychosis tend to show impairments in social cognition which refers to the set of psychological processes involved in the perception, encoding, storage, retrieval, and regulation of information about other people and self. Facial emotion recognition is a key domain of social cognition that has been extensively studied in schizophrenia and other psychotic disorders. Indeed, deficits in facial emotion recognition represent a well-replicated finding in schizophrenia,<sup>7,8</sup> detected at psychosis onset with the same severity as at more advanced stages of illness, especially for negative emotions.<sup>9-11</sup> Whether the deficits in psychosis concern recognition

of all emotions, or whether there is differential recognition ability across emotions, still requires further investigation, but increasing evidence, from meta-analysis<sup>9</sup> and from the largest studies to date,<sup>11,12</sup> suggests the most prominent deficits are in fear and/or anger.

Facial emotion recognition was reported to remain stable in psychosis over a 3-year follow-up period.<sup>13,14</sup> Furthermore, unaffected relatives of psychotic patients show intermediate performance compared with their affected relatives and controls,<sup>15-18</sup> supporting the hypothesis that emotion recognition might be a marker of liability for psychotic disorders. Emotion recognition has therefore been suggested as an intermediate phenotype which, as with other cognitive domains, was found to be polygenic.<sup>19,20</sup>

Studies testing the genetic association between psychotic disorders and facial emotion recognition ability have had mixed results. Germine et al.<sup>21</sup> found an association between PRS for schizophrenia and social cognition—in particular, facial emotion identification efficiency—in two different samples, spanning from childhood to young adulthood; the findings suggest a potential role of emotion recognition in the genetic risk for schizophrenia. The study focused on emotion recognition in general and did not assess recognition of specific emotions. However, Xavier<sup>22</sup> found no association with general facial emotion recognition in ~700 patients with chronic schizophrenia testing SZ PRS, and Coleman et al.<sup>20</sup> found that, after correction for 33 statistical tests, there were no significant associations between polygenic risk scores for mental disorders and facial emotion recognition ability (neither general nor specific) in a large population cohort of ~4000 children aged 8 years old. Although Coleman et al.’s negative study is the largest study to date (to our knowledge) to examine this topic, it is possible that genetic risk for schizophrenia only manifests in emotion recognition deficits after age 8. We, therefore, reasoned that examining, in a large sample, associations between PRS for schizophrenia and emotion recognition, could help resolve previous partly contradictory results. We also wanted to examine any relationship between genetic risk for schizophrenia and recognition of specific emotions. While our primary focus is on risk for schizophrenia, we also wanted to examine risk for other mental disorders (Bipolar disorder and depression) to help put any associations into context, acknowledging recent findings on shared genetic components among psychiatric disorders.<sup>23</sup>

In the current study, we report data concerning recognition of angry, fearful, happy, and neutral faces from the large multi-country European Network of national schizophrenia networks studying Gene-Environment Interactions (EUGEI) case-control study of first-episode psychosis. We aimed to confirm previous findings that FEP patients’ exhibit lower facial recognition of fear and anger compared with controls, and we wished to take advantage of this well-powered study to investigate the

extent to which facial recognition deficits in psychosis extend to other emotions. We hypothesized that polygenic risk score for schizophrenia (SZ PRS), would be associated with lower emotion recognition ability, particularly as regards to fear and anger. In secondary analyses, we examined whether PRS for Bipolar Disorder and for Major Depression would be associated with emotion recognition deficits.

## Materials and Methods

### *Design and Procedure*

The EU-GEI study Work-Package 2 (WP2) employed a case-control design collecting data with an extensive battery of demographic, clinical, social, and biological measures (Core assessment); psychological measures, and cognitive tasks. EU-GEI WP2 participants with complete Degraded Facial Affect Recognition (DFAR) task and Benton Face Recognition Test (BFRT) data were included in the current study. All the researchers involved in administering the assessments undertook a training organized by a technical working committee of the overall EU-GEI study at the beginning and throughout the study. Interrater reliability (0.75) was assessed annually to warrant comparability of procedures and methods across sites.

### *Participants*

Participants were recruited and assessed as part of the incidence and first episode case-control study, conducted as part of the EU-GEI programme.<sup>24-26</sup> The study was designed to investigate risk factors for psychotic disorders between May 1, 2010, and April 1, 2015, in 17 catchment areas in England, France, the Netherlands, Italy, Spain, and Brazil.

Patients were included if they met the following criteria during the recruitment period: (a) aged between 18 and 64 years; (b) presentation with a clinical diagnosis for an untreated FEP, even if longstanding (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision [ICD-10] codes F20-F33); (c) resident within the catchment area at first presentation. Exclusion criteria were: (a) previous contact with psychiatric services for psychosis; (b) psychotic symptoms with any evidence of organic causation; and (c) transient psychotic symptoms resulting from acute intoxication (ICD-10: F1x.5).

Inclusion criteria for controls were: (a) aged between 18 and 64 years; (b) resident within a clearly defined catchment area corresponding to that of cases at the time of consent into the study; (c) sufficient command of the primary language at each site to complete assessments; and (d) no current or past psychotic disorder. To select a population-based sample of controls broadly representative of local populations in relation to age, sex, and ethnicity, a mixture of random and quota

sampling was adopted. Quotas for control recruitment were based on the most accurate local demographic data available, and then filled using a variety of recruitment methods, including through (1) random sampling from lists of all postal addresses (e.g., in London); (2) stratified random sampling via General Practitioner (GP) lists (e.g., in London and Cambridge) from randomly selected surgeries; and (3) ad hoc approaches (e.g., internet and newspaper adverts, leaflets at local stations, shops, and job centers). All participants provided informed, written consent. Ethical approval was provided by relevant research ethics committees in each of the study sites. All data were stored anonymously.

### *Measures*

Information about age, sex, and self-reported ethnicity was collected from cases and controls using the Medical Research Council (MRC) Sociodemographic Schedule.<sup>27</sup> Psychopathology was assessed using the OPERational CRITera system (OPCRIT).<sup>28</sup> Item response modeling was previously used to develop a bi-factor model composed of general and specific dimensions of psychotic symptoms (positive, negative, disorganization, mania, and depression).<sup>29</sup> The Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) was used as a self-report measurement of lifetime psychotic experiences in controls with good reliability for all the languages spoken in the EUGEI catchment areas (<http://www.cape42.homestead.com/>). Previous factor analyses on the CAPE showed a three-factor structure of positive, negative, and depressive dimensions.<sup>30</sup> The short form of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III<sup>31,32</sup> was administered as an indicator of general cognitive ability (IQ). We used the Degraded Facial Affect Recognition (DFAR) task,<sup>33</sup> which has been used in numerous previous psychiatric research studies;<sup>12-15,34-38</sup> it assesses emotional face recognition in degraded photographs of four different actors (two females, and two males) representing four emotions: anger, fearful, happy, and neutral. Subjects were presented with 64 trials, and 16 presentations in each condition on a computer screen and asked to indicate the expression of each face by a button press (1 for angry, 2 for happy, 3 for fearful, and 4 for neutral). Variables generated by DFAR performance were the percentage of correctly recognized total facial expressions (DFAR total), neutral (DFAR neutral), happy (DFAR happy), fearful (DFAR fearful), and angry facial expressions (DFAR angry). The type of misinterpretation for each emotion was also computed. To account for general facial recognition ability, the short form (16 items) of the Benton Facial Recognition test (BFRT)<sup>39</sup> was administered to measure the ability to match non-emotional unfamiliar faces. We excluded the poorest performers by excluding participants who scored equal or below chance level ( $\leq 25\%$ ) on DFAR total (FEP  $N = 14$ , controls  $N = 17$ ), as they may not have engaged

with the task, and we covaried for BFRT to account for general facial recognition performance.

### Polygenic Risk Scores

The case-control genotyped WP2 EUGEI sample ( $N = 2169$ ; cases' samples  $N = 920$ , controls' samples  $N = 1248$ ) included DNA extracted from blood ( $N = 1857$ ) or saliva ( $N = 312$ ). The samples were genotyped at the MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics in Cardiff (UK) using a custom Illumina HumanCoreExome-24 BeadChip genotyping array covering 570 038 genetic variants. For genotype Quality Control, we excluded SNPs with minor allele frequency  $<0.5\%$ , Hardy Weinberg Equilibrium  $P < 10^{-6}$ , missingness  $>2\%$ . For sample Quality Control, we excluded samples with  $>2\%$  missing genotype, heterozygosity  $F_{het} >0.14$  or  $<-0.11$ , and those who presented genotype-phenotype sex mismatch or clustered with African ancestry in Principal Components Analysis (PCA) ( $N = 170$ ). PCA was applied to genotype data to detect and correct our analysis for population stratification.<sup>40</sup> The final sample of 1720 individuals (1112 of European ancestry, 608 of any other ancestries but not black African) comprised 1041 controls and 679 patients. Imputation was performed through the Michigan Imputation Server, using the Haplotype Reference Consortium reference panel with the Eagle software for inferring haplotype phase, and Minimac3 for genotype imputation.<sup>41-43</sup> The imputed variants with  $r^2 <0.6$ , MAF  $<0.1\%$  or missingness  $>1\%$  were excluded.

The polygenic risk scores for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression disorder were built using, as training data sets, the results from the last available mega-analyses from the Psychiatric Genomics Consortium (PGC).<sup>3,44-47</sup> In PRSice, individuals' number of risk alleles in the target sample was weighted by the log odds ratio from the discovery sample and summed into the PRSs at 0.05 SNPs Pt-thresholds (*a priori* selected). We excluded people of homogeneous African ancestry since in this population the SZ PRS from the PGC2 we calculated, as reported by other studies,<sup>1,48</sup> failed to explain a significant proportion of the variance ( $R^2 = 1.1\%$ ,  $P = .004$ ).

### Statistical Analysis

Analyses were conducted in STATA 15.<sup>49</sup> Preliminary descriptive analyses were performed using chi-square and t-tests to examine the differences in age, sex, ethnicity, IQ, BFRT, and DFAR scores between cases and controls. Linear mixed-effects models were built to estimate the relationship between overall and emotion-specific DFAR scores with case/control status, adjusted for age, sex, ethnicity, BFRT, and IQ as covariates, and country as a random effect. Those analyses were repeated with errors patterns for each condition as outcome variables (see supplement). Regression coefficients represent the strength

of association between emotion recognition and case/control status; we inspected 83% confidence intervals<sup>50</sup> on these coefficients from separate regressions to examine whether the strength of association between emotion recognition and case-control status differed significantly for different emotions (reported in supplement). We also performed repeated measures mixed model analysis, examining emotion by case-control status interaction terms (see supplement). Associations between emotion recognition and symptom dimensions in cases and PLE in controls were examined using Pearson's correlation coefficient (reported in supplement). To investigate whether lower emotion recognition ability was associated with the liability for schizophrenia, bipolar, and major depression disorders, we considered SZ, BP, and MDD PRSs as predictors adjusting for case/control status, age, sex, BFRT, IQ, and 20 principal components (PCs) to control for population stratification in linear mixed-effects models with country as a random effect. Our primary interest in the PRS analysis was in examining relations between schizophrenia PRS and negative facial emotion recognition (fear and anger). Other PRS analyses were to provide context and are of secondary interest. Therefore, in consonance with Rothman,<sup>51</sup> corrections for multiple testing were not applied.

## Results

### Sample Characteristics

FEP patients and controls were included in the current study if data on both DFAR and BFRT were available. This led to a sample of 828 FEP patients and 1308 controls for the analysis.

Patients were younger (mean age =  $30.9 \pm 10.6$  vs.  $36.2 \pm 13$ ;  $t = 9.9$ ,  $P < .001$ ), with more men [61.8% (512) vs. 47.4% (620);  $\chi^2(1) = 42.4$ ,  $P < .001$ ], and more frequently from minority ethnic backgrounds ( $\chi^2(5) = 49.3$ ,  $P < .001$ ) compared with controls (table 1). The aforementioned differences are those expected when comparing psychotic patients with the general population.

Table 1 also shows that IQ scores were lower in cases compared with controls.

### Facial Emotion Recognition and Psychosis

All DFAR scores and BFRT score were lower in patients compared with controls (tables 2 and 3). After adjusting for age, sex, ethnicity, BFRT score, and IQ, case-control status was still associated with worse ability to globally recognize facial emotion expressions [ $B = -1.5$  (0.6), 95% CI  $-2.7$  to  $-0.3$ ;  $P = .013$ ]. The specific emotions with the largest case control regression coefficients were fear [ $B = -3.3$  (1.1), 95% CI  $-5.3$  to  $-1.2$ ;  $P = .002$ ] and anger [ $B = -2.3$  (1.1), 95% CI  $-4.6$  to  $-0.1$ ;  $P = .041$ ]. Regression coefficients for case control status were significantly stronger for fear and anger expression recognition



**Table 1.** Demographic and cognitive characteristics of the sample included in the analysis

|                  | Controls N=1308 | FEP N=828   | Df   | Test Statistics | P value |
|------------------|-----------------|-------------|------|-----------------|---------|
| Age (mean; sd)   | 36.2 (13)       | 30.9 (10.6) | 2134 | $t = 9.9$       | <.001   |
| Sex (male %; N)  | 47.4 (620)      | 61.8 (512)  | 1    | $\chi^2 = 42.4$ | <.001   |
| Ethnicity (%; N) |                 |             |      |                 |         |
| White            | 77.4 (1012)     | 64.4 (533)  | 5    | $\chi^2 = 49.3$ | <.001   |
| Black            | 8.4 (110)       | 14.9 (123)  |      |                 |         |
| Mixed            | 8.6 (112)       | 11.5 (95)   |      |                 |         |
| Asian            | 2.3 (30)        | 2.9 (24)    |      |                 |         |
| North African    | 1.7 (22)        | 4.2 (35)    |      |                 |         |
| Other            | 1.7 (22)        | 2.2 (18)    |      |                 |         |
| IQ (mean; SD)    | 102.7 (17.7)    | 85.6 (18.1) | 2041 | $t = 20.9$      | <.001   |

IQ, intelligence quotient.

than for the happy facial expression recognition analysis (see for inspection of not overlapping 83% confidence interval, [table S4](#) in supplement). Emotion by case-control status interaction analysis also indicated more prominent deficits in anger and fear recognition in psychosis ([table S8a,b](#) in supplement). The analysis on misattribution patterns ([table S2](#) in supplement) highlighted that fearful expressions were mostly mistaken for neutral [ $B = 2.2$ , 95%

**Table 2.** DFAR and BFRT scores in FEP and controls

|              | Controls<br>N = 1308 | FEP<br>N = 828 | Df   | Test statistics | P value |
|--------------|----------------------|----------------|------|-----------------|---------|
| DFAR total   | 72.4 (12.1)          | 68.5 (13.6)    | 2134 | $t = 6.9$       | <.001   |
| DFAR neutral | 79.9 (17)            | 75.9 (21.9)    | 2134 | $t = 4.7$       | <.001   |
| DFAR happy   | 87.8 (13.3)          | 86.2 (15.1)    | 2134 | $t = 2.6$       | .0095   |
| DFAR fearful | 55.2 (20.9)          | 50 (21.7)      | 2134 | $t = 5.5$       | <.001   |
| DFAR angry   | 66.8 (22.3)          | 61.9 (23.1)    | 2134 | $t = 4.8$       | <.001   |
| BFRT score   | 22.1 (2.2)           | 21.2(2.8)      | 2134 | $t = 8.2$       | <.001   |

**Table 3.** DFAR scores' prediction by case/control status

| Model                     | Case/control status |     |              |         |
|---------------------------|---------------------|-----|--------------|---------|
|                           | B                   | SE  | 95% CI       | P value |
| DFAR total <sup>a</sup>   | -3.2                | 0.6 | -4.3 to -2.1 | <.001   |
| DFAR total <sup>b</sup>   | -1.5                | 0.6 | -2.7 to -0.3 | .013    |
| DFAR neutral <sup>a</sup> | -2.9                | 0.9 | -4.6 to -1.2 | .001    |
| DFAR neutral <sup>b</sup> | -0.6                | 0.9 | -2.4 to 1.2  | .506    |
| DFAR happy <sup>a</sup>   | -0.9                | 0.6 | -2.2 to 0.4  | .160    |
| DFAR happy <sup>b</sup>   | 0.3                 | 0.7 | -1 to 1.7    | .639    |
| DFAR fear <sup>a</sup>    | -5.1                | 0.9 | -6.9 to -3.1 | <.001   |
| DFAR fear <sup>b</sup>    | -3.3                | 1.1 | -5.3 to -1.2 | .002    |
| DFAR anger <sup>a</sup>   | -3.9                | 1   | -5.9 to -1.9 | <.001   |
| DFAR anger <sup>b</sup>   | -2.3                | 1.1 | -4.6 to -0.1 | .041    |

Note: DFAR, degraded facial affect recognition.

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, ethnicity, BFRT score.

<sup>b</sup>Adjusted for age, sex, ethnicity, BFRT score, IQ. Models were random-intercept models that included one random effect to allow DFAR scores to vary across countries.

CI 0.2 to 4.2;  $P = .033$ ] and happy emotions [ $B = 1.2$ , 95% CI 0.5 to 1.8;  $P = .001$ ] by patients, whereas angry faces were incorrectly recognized as neutral [ $B = 1.8$ , 95% CI -0.03 to 3.5;  $P = .053$ ].

#### Facial Emotion Recognition and PRSs for Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depression

The analysis on PRSs was performed in a subsample of 524 FEP and 899 population controls, controlling for case/control status and other covariates (see methods). Results are summarized in [table 4](#) and illustrated in [figure 1](#) for cases and [figure 2](#) for controls separately.

SZ PRS was negatively associated with DFAR anger [ $B = -3.5$  (1.7), 95% CI -6.9 to -0.2;  $P = .040$ ], and the strength of the effect for anger was notably stronger than the strength of the effect for happiness ([supplement table S5](#)). PRS for Major Depression and Bipolar PRS was not significantly associated with facial emotion recognition ([table 4](#); [figures 1](#) and [2](#)). When testing the association separately for cases and controls, SZ PRS prediction of DFAR angry held statistical significance in controls only [ $B = -5.7$  (2.2), 95% CI -10 to -1.4;  $P = .009$ ] ([figure 2](#)).

#### Exploratory Analyses by Country

Due to suggestions that emerged during the review process, we conducted exploratory analyses to probe differences between countries. Case-control deficits appeared (on inspection) especially prominent in Italy and Brazil ([figure S3](#)). We, therefore, repeated analyses, but now including country by case-control status as interaction terms. Results ([supplementary table S9](#)), indicated there were interactions between case-control status and country (driven by Italy and Brazil) for global DFAR and for anger recognition, but not fear recognition. This provides evidence that fear recognition deficit conclusions can be drawn from analyses without interaction terms, and so can be generalized across countries, but anger recognition deficits in psychosis appear to differ across countries. We also conducted a sensitivity analysis of

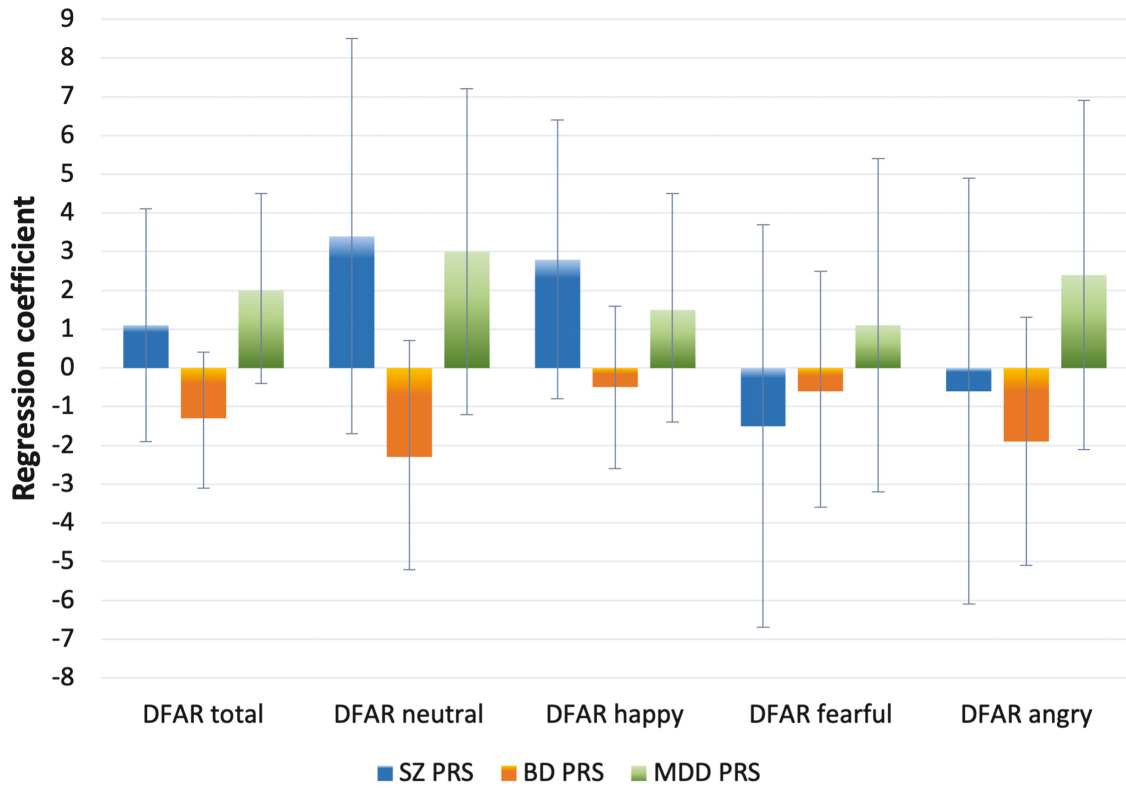


Fig. 1. Associations between DFAR scores and SZ, BD, and MDD PRSs in FEP. Error bars indicate 95% CI.

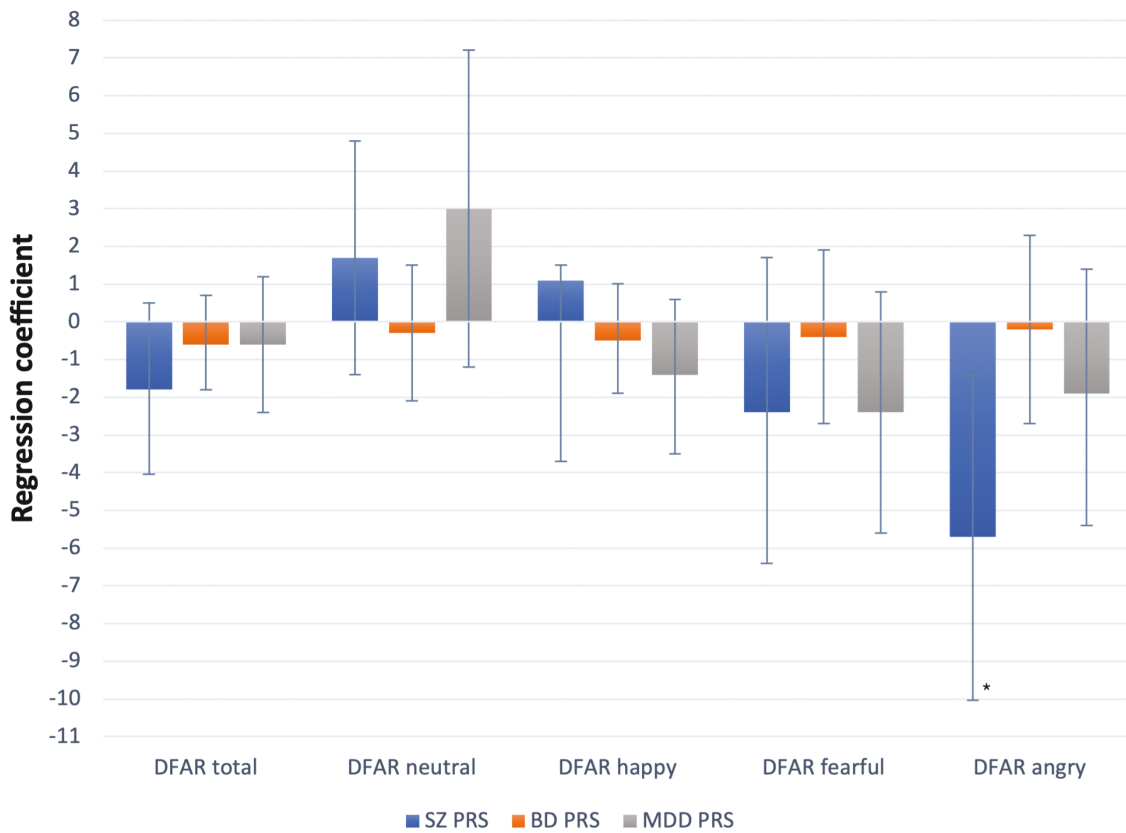


Fig. 2. Associations between DFAR scores and SZ, BD, and MDD PRSs in controls. Error bars indicate 95% CI. \* $P = .009$ .

repeating some analyses having excluding participants from Italy and Brazil (table S10).

## Discussion

The present study was conducted to investigate impairments in an important social cognition domain, facial emotion recognition, at first presentation for a psychotic disorder. For this purpose, we used the largest to date incidence sample of FEP patients and population-based controls. Moreover, we tested the association between global and specific emotion recognition and genetic susceptibility to schizophrenia and affective disorders.

As we expected, facial emotions were poorly recognized by patients compared with controls. This is in line with previous literature on patients at the first episode as well as with multi-episode and long-standing schizophrenia which reported a generalized deficit in emotion recognition.<sup>9,10,12,13,52</sup> In the same sample, we recently demonstrated that the patient group had deficits in probabilistic reasoning, yet these were no longer present after adjusting for IQ, and indeed were fully mediated by deficits in IQ.<sup>53</sup> Associations between emotion recognition and general cognitive abilities were previously reported in both childhood<sup>54</sup> and adulthood.<sup>15</sup> In our sample adjusting for IQ leads to a partial, but not complete, attenuation of the effect size (table 3), though the picture is more complex when probing differences between countries (see supplementary material). Facial emotion recognition difficulty in psychosis may be partially, but not entirely, related to general intellectual deficit and may in some circumstances be present even when general cognitive ability is preserved. We found that FEP patients had the most difficulty in recognizing fearful and angry faces, and were indeed statistically more impaired on these emotions than on happiness. This is broadly consistent with previous literature on early psychosis, but we go beyond prior studies as the current large sample size allows us to examine relative effect sizes with a degree of precision using confidence intervals. Barkl<sup>9</sup> examining specific emotions' identification accuracy in their meta-analysis, found that recognition of fear was the most consistent deficit across six studies. Catalan<sup>13</sup> and Caldiroli<sup>12</sup> reported a more prominent deficit of anger identification, in 64 FEP patients and 110 actively unwell FEP patients respectively, compared to controls. Fett,<sup>38</sup> employed a very large sample size ( $n = 1032$  patients with nonaffective psychosis and  $n = 579$  controls) and found patient deficits in anger and fear recognition but not in recognition of happy and neutral faces; however, they did not formally compare the effect sizes of group differences between emotions. Together, our data and prior studies indicate that fear and anger are the facial emotions with the most prominent deficits in psychosis. Moreover, the examination of error patterns made by our participants revealed that negative emotions were more mistaken for either neutral

or happy by patients; this is in line with previous studies taking into account error patterns in FEP.<sup>11,13</sup> We did not find significant difficulties in recognizing neutral faces (after adjustment for IQ and other covariates), in contrast to some prior studies<sup>13,55</sup> nor was there any tendency to misattribute neutral and happy facial expressions for emotions with negative valence. Those results, along with either weak or no associations with any symptom dimensions (correlation coefficients ranging from  $-0.03$  to  $0.1$ , see supplement) or with psychotic-like experiences (correlation coefficients ranging from  $-0.01$  to  $0.1$ , see supplement), are consistent with the hypothesis of a specific impairment of recognizing negative emotions not strongly related to levels of symptomatology or salience misattribution,<sup>15</sup> but to social-emotional processing disturbances possibly preceding the onset of the disorder.<sup>56</sup>

The evidence from our case-control analysis for a specific emotion identification deficit in psychosis was partly corroborated in our study by the PRS analysis. Genetic liability to schizophrenia was associated with greater impairment in identifying angry emotional faces. We note that a previous study testing the association between schizophrenia polygenic risk score and facial emotion recognition by Xavier<sup>22</sup> on a sample of  $\sim 700$  patients with chronic schizophrenia did not detect any association between SZ PRS and facial emotion identification, perhaps because of insufficient power or because there may be other factors in chronic patients that cloud the association such as current illness state;<sup>12</sup> similarly, in our study no association between SZ PRS and emotion

**Table 4.** DFAR scores' prediction by SZ PRS, BD PRS, and MDD PRS

| Model        | SZ PRS  |     |              |         |
|--------------|---------|-----|--------------|---------|
|              | B       | SE  | 95% CI       | P value |
| DFAR total   | -0.7    | 0.9 | -2.5 to 1.1  | .466    |
| DFAR neutral | 2.6     | 1.4 | -0.1 to 5.4  | .060    |
| DFAR happy   | 0.3     | 1.1 | -1.8 to 2.4  | .784    |
| DFAR fear    | -2.4    | 1.6 | -5.6 to 0.8  | .136    |
| DFAR anger   | -3.5    | 1.7 | -6.9 to -0.2 | .040    |
|              | BD PRS  |     |              |         |
| DFAR total   | -0.6    | 0.5 | -1.7 to 0.4  | .220    |
| DFAR neutral | -0.8    | 0.8 | -2.4 to 0.7  | .297    |
| DFAR happy   | -0.5    | 0.6 | -1.8 to 0.7  | .383    |
| DFAR fear    | -0.6    | 0.9 | -2.4 to 1.2  | .525    |
| DFAR anger   | -0.7    | 0.9 | -2.7 to 1.2  | .459    |
|              | MDD PRS |     |              |         |
| DFAR total   | 0.2     | 0.7 | -1.3 to 1.6  | .793    |
| DFAR neutral | 2.7     | 1.1 | 0.5 to 4.9   | .017    |
| DFAR happy   | -0.3    | 0.9 | -1.9 to 1.4  | .743    |
| DFAR fear    | -1.2    | 1.3 | -3.8 to 1.3  | .347    |

*Note:* Linear regression models adjusted for case/control status, age, sex, BFRT, IQ, and 20 PCs. SZ, schizophrenia; BD, bipolar disorder; MDD, major depression disorder; PRS, polygenic risk score; DFAR, degraded facial affect recognition.

identification reached conventional statistical significance when we tested SZ PRS in patients only ( $N = 524$ ). Whereas, the association between genetic risk for schizophrenia and worse anger recognition ability held in controls when analyzed separately, probably due to increased power ( $N = 899$ ).

A PRS analysis is in some ways analogous to traditional familial risk studies in relatives of patients. Research conducted on siblings and first-degree relatives of patients suffering from psychotic disorders found deficits in recognizing negative emotions in facial expressions compared to controls<sup>15,16,57-59</sup> although to a lesser degree than patients, though we acknowledge that not all familial studies have shown significant sibling differences.<sup>37</sup> To help put the schizophrenia PRS result into context, we went on to examine the genetics underpinning bipolar and major depression disorders and the ability to identify facial emotional expressions, but there were no significant associations. There is strong evidence for deficits in facial emotion recognition in affective disorder.<sup>10,18,60</sup> However, our primary genomic interest was in the schizophrenia PRS analysis given that (1) the FEP sample has more nonaffective, schizophrenia spectrum psychosis than bipolar psychosis or depressive psychosis, and (2) prior findings indicate that schizophrenia PRS explains more variance in schizophrenia caseness than the other psychiatric PRSs do for their respective disorders.<sup>61</sup> We note that the affective disorder PRSs are less well developed compared to the schizophrenia PRS (because of factors relating to genetic architecture in the case of depression and smaller discovery GWAS sample size for bipolar disorder). Further work in larger sample sizes, using improved PRS in future, will be required to examine the specificity of the PRS associations across different disorders with different emotions.

### *Limitations and Strengths*

There are limitations to our study. We assessed facial emotion recognition ability using a static task that does not provide temporally transient signals in stimuli as real-world perception.<sup>62</sup> As different tests will probe slightly different aspects of emotion recognition, it will be important to examine the consistency of results using different measures. Nonetheless, studies using more ecological dynamic task found no differences in terms of quality of impairment.<sup>63,64</sup> We acknowledge the possibility that the high accuracy rate for neutral and happy faces in both cases and controls might be more related to the psychometric property of the DFAR task rather than the absence of impairment. Future research may employ social cognition measures recommended by international research groups to improve replicability. While our sample size is very large for a case-control study of cognition, it is modest for genetic analyses. In addition, the multi-ethnic origin of our participants required further reduction of the sample size. Furthermore, in the PRS analyses, we

controlled for population stratification by adjusting for 20 PCs.<sup>65</sup> In accordance with Rothman,<sup>52</sup> we did not correct for multiple testing; p values and confidence intervals of all tests are fully reported in tables, as recommended, and should be cautiously interpreted.

Our study has several strengths. This is the largest study to date of social cognition in patients at the onset of their psychosis illness and population controls, and the large size permits us to examine relative emotional specificity. As a moderate involvement of general cognitive ability in emotion recognition was previously detected,<sup>15,66</sup> our study is strengthened by taking into account IQ and general face recognition ability. The multi-site sample from different centers across Europe and Brazil increases the generalizability of our results,<sup>9,11</sup> and provides some ability for a preliminary exploration of cultural differences. Cultural and country differences could be investigated further in future, ideally in larger samples, with a more fine-grained analysis of why emotion recognition abilities may differ between countries and how this interacts with illness.

### **Conclusions**

Our results indicate a predominantly negative emotion facial recognition impairment in early psychosis, mainly involving fear and anger. Additionally, our findings provide further evidence to consider angry emotion recognition as an intermediate phenotype for psychosis, shedding light on specific emotion identification ability associated with common genetic risk variants for schizophrenia.

### **Supplementary Material**

Supplementary material is available at <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/>.

### **Funding**

The EU-GEI Project was funded by the European Community's Seventh Framework Programme under grant agreement No. HEALTH-F2-2010-241909 (Project EU-GEI). The Brazilian study was funded by the São Paulo Research Foundation under grant number 2012/0417-0. Funders were not involved in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review or approval of the manuscript, and decision to submit the manuscript for publication.

### **Disclosure**

M. Di Forti reports personal fees from Janssen, outside the submitted work. R.M. Murray reports personal fees from Janssen, Lundbeck, Sunovion, and Otsuka, outside of the submitted work. M. Bernardo reports grants and personal fees from Adamed, Janssen-Cilag, Otsuka,

and Abbiotics; personal fees from Angelini and Casen Recordati; and grants from Lundbeck and Takeda, outside of the submitted work. P.B. Jones reports personal fees from being a member of the scientific advisory boards for Janssen and Ricordati, outside of the submitted work. C. Arango reports personal fees from Acadia, Ambrosseti, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Otsuka, Roche, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion, and Takeda; and grants from CIBERSAM, Familia Alonso, Fundacion Alicia Koplowitz, the European Commission, the Spanish Ministry of Science and Universities, and the Comunidad de Madrid, during the conduct of the study. J. Bobes has received research grants and served as consultant, advisor, or speaker for AB-Biotics, Acadia Pharmaceuticals, Ambrosseti-Angelini, Casen Recordati, D&A Pharma, Exeltis, Gilead, Indivior, Janssen-Cilag, Lundbeck, Mundipharma, Otsuka, Pfizer, Roche, Sage Therapeutics, Servier, Schwabe Farma Ibérica, Shire, Takeda, research funding from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness – Centro de Investigación Biomedica en Red area de Salud Mental (CIBERSAM) and Instituto de Salud Carlos III-, Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality - Plan Nacional Sobre Drogas outside of the submitted work. The other authors reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

### Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the EU-GEI WP2 nonauthor members for their cooperation in the study (see supplement for a full list).

### References

1. International Schizophrenia C, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460:748–752.
2. Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421–427.
3. Iyegbe C, Campbell D, Butler A, Ajnakina O, Sham PC. The emerging molecular architecture of schizophrenia, polygenic risk scores and the clinical implications for GxE research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014;49:169–182.
4. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635–645.
5. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636–645.
6. Wickham H, Murray RM. Can biological markers identify endophenotypes predisposing to schizophrenia? *Int Rev Psychiatry*. 1997;9(4):355–364.
7. Chan RCK, Li H, Cheung EFC, Gong Q. Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2010;178(2):381–390.
8. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):1009–1019.
9. Barkl SJ, Lah S, Starling J, Hainsworth C, Harris AWF, Williams LM. Facial emotion identification in early-onset psychosis. *Schizophr Res*. 2014;160(1-3):150–156.
10. Daros AR, Ruocco AC, Reilly JL, Harris MSH, Sweeney JA. Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophr Res*. 2014;153(1–3):32–37.
11. Bosnjak Kuharic D, Makaric P, Kekin I, et al. Differences in facial emotional recognition between patients with the first-episode psychosis, multi-episode schizophrenia, and healthy controls. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018;25(2):165–173.
12. Caldiroli A, Buoli M, Serati M, Cahn W, Altamura AC. General and social cognition in remitted first-episode schizophrenia patients: a comparative study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*. 2016;266(7):639–647.
13. Catalan A, Gonzalez de Artaza M, Bustamante S, et al. Differences in facial emotion recognition between first episode psychosis, borderline personality disorder and healthy controls. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160056. doi:10.1371/journal.pone.0160056.
14. Maat A, van Montfort SJJ, de Nijs J, et al. Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):392–398.
15. Andric S, Maric NP, Mihaljevic M, Mirjanic T, van Os J. Familial covariation of facial emotion recognition and IQ in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;246:52–57.
16. Bediou B, Asri F, Brunelin J, et al. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2018;191(2):126–130.
17. Kohler CG, Richard JA, Brensinger CM, et al. Facial emotion perception differs in young persons at genetic and clinical high-risk for psychosis. *Psychiatry Res*. 2014;216(2):206–212.
18. Ruocco AC, Reilly JL, Rubin LH, et al. Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophr Res*. 2014;158(1-3):105–112.
19. Robinson EB, Kirby A, Ruparel K, et al. The genetic architecture of pediatric cognitive abilities in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):454–458.
20. Coleman JRI, Lester KJ, Keers R, Munafò MR, Breen G, Eley TC. Genome-wide association study of facial emotion recognition in children and association with polygenic risk for mental health disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;9999:1–11.
21. Germine L, Robinson EB, Smoller JW, et al. Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Transl Psychiatry*. 2016;6(10):e924.
22. Xavier RM, Dungan JR, Keefe RSE, Vorderstrasse A. polygenic signal for symptom dimensions and cognitive performance in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Res. Cogn*. 2018;12:11–19.
23. O'Donovan MC, Owen MJ. The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nat Med*. 2016;22:1214–1219.
24. Gayer-Anderson C, Jongsma HE, Di Forti M, et al. The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI) – incidence and first-episode case-control programme. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2020;55:645–657.

25. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, et al. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational eu-gei study. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(1):36–46.
26. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):427–436.
27. Mallett R. *Sociodemographic Schedule*. London: Section of Social Psychiatry, Institute of Psychiatry; 1997.
28. McGuffin P, Farmer A, Harvey IA. Polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:764–770.
29. Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson C, et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med*. 2019;49(8):1378–1391.
30. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*. 2002;32:347–358.
31. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;46(2-3):209–215.
32. Velthorst E, Levine SZ, Henquet C, et al. To cut a short test even shorter: Reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in Schizophrenia—a control-case family study. *Cognit Neuropsychiatry*. 2013;18(6):574–593.
33. van 't Wout M, Aleman A, Kessels RPC, Larøi F, Kahn RS. Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res*. 2004;68(2):271–281.
34. van Ommen MM, van Beilen M, Cornelissen FW, et al. The prevalence of visual hallucinations in non-affective psychosis, and the role of perception and attention. *Psychol Med*. 2016;46:1735–1747.
35. de Nijs J, Meijer JH, de Haan L, et al. Associations between olfactory identification and (social) cognitive functioning: a cross-sectional study in schizophrenia patients and healthy controls. *Psychiatric Res*. 2018;266:147–151.
36. Meijer J, Simons CJP, Quee PJ, Verweij K, Group I. Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:66–76.
37. Fett AKJ, Maat A; GROUP Investigators. Social cognitive impairments and psychotic symptoms: what is the nature of their association? *Schizophr Bull*. 2013;39(1):77–85.
38. Tognin S, Catalan A, Modinos G, et al. Emotion recognition and adverse childhood experiences in individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 2020;46(4):823–833. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz128>.
39. Benton AL, Van Allen MW. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*. 1968;4:344–IN1.
40. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2006;38(8):904–909.
41. Das S, Forer L, Schönherr S, et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet*. 2016;48(10):1284–1287.
42. Loh P-R, Danecek P, Palamara PF, et al. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. *Nat Genet*. 2016;48(11):1443–1448.
43. McCarthy S, Das S, Kretschmar W, et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48(10):1279–1283.
44. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*. 2018;173(7):1705–1715.e1716.
45. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. 2019;51(5):793–803.
46. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, et al.; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497–511.
47. Howard DM, Adams MJ, Clarke T-K, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343–352.
48. Vassos E, Di Forti M, Coleman J, et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2017;81(6):470–477.
49. StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC.
50. Payton ME, Greenstone MH, Schenker N. Overlapping confidence intervals or standard error intervals: what do they mean in terms of statistical significance? *J Insect Sci*. 2003;3(1):34.
51. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990;1:43–46.
52. Romero-Ferreiro MV, Aguado L, Rodriguez-Torresano J, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Pedreira-Massa JL. Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2016;172(1–3):177–183.
53. Tripoli G, Quattrone D, Ferraro L, et al. Jumping to conclusions, general intelligence, and psychosis liability: findings from the Multicentric EU-GEI Case-Control Study. *Psychol Med*. 2021;51(4):623–633.
54. Lawrence K, Campbell R, Skuse D. Age, gender, and puberty influence the development of facial emotion recognition. *Front Psychol*. 2015;6:761. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00761>.
55. Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1768–1774.
56. van Dijke A, van 't Wout M, Ford JD, Aleman A. Deficits in degraded facial affect labeling in schizophrenia and borderline personality disorder. *PLoS One*. 2016;11(6):e0154145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154145>.
57. Leppänen JM, Niehaus DJH, Koen L, Du Toit E, Schoeman R, Emsley R. Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophr Res*. 2008;99(1):270–273.
58. Allott KA, Rice S, Bartholomeusz CF, et al. Emotion recognition in unaffected first-degree relatives of individuals with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;161(2):322–328.
59. Martin D, Croft J, Pitt A, Strelchuk D, Sullivan S, Zammit S. Systematic review and meta-analysis of the relationship between genetic risk for schizophrenia and facial emotion recognition. *Schizophr Res*. 2020;218:7–13. doi:10.1016/j.schres.2019.12.031.
60. Dalili MN, Penton-Voak IS, Harmer CJ, Munafò MR. Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2014;45(6):1135–1144.
61. Martin AR, Daly MJ, Robinson EB, Hyman SE, Neale BM. Predicting polygenic risk of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2019;86(2):97–109.

62. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2002;1(1):21–62.
63. Johnston PJ, Enticott PG, Mayes AK, Hoy KE, Herring SE, Fitzgerald PB. Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr Bull.* 2008;36(4):680–687.
64. Hargreaves A, Mothersill O, Anderson M, Lawless S, Corvin A, Donohoe G. Detecting facial emotion recognition deficits in schizophrenia using dynamic stimuli of varying intensities. *Neurosci Lett.* 2016;633:47–54.
65. Peterson RE, Kuchenbaecker K, Walters RK, et al. Genome-wide association studies in ancestrally diverse populations: opportunities. *Methods Pitfalls Recomm. Cell.* 2019;179(3):589–603.
66. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Helleman GS. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res.* 2013;151(1):78–84.