

Le malattie neuropsichiatriche rappresentano una delle principali cause di disabilità fisica e sociale che compromettono in modo importante la qualità della vita dei pazienti, soprattutto in assenza di una adeguata risposta ai farmaci attualmente disponibili. In particolare, una alta percentuale di pazienti affetti da depressione maggiore è resistente alla terapia farmacologica. I meccanismi molecolari alla base della mancata risposta ai farmaci sono tuttora sconosciuti poiché non esistono modelli sperimentali adeguati allo studio della depressione e di conseguenza alla resistenza ai farmaci. Recentemente, la possibilità di generare cellule staminali pluripotenti indotte (induced pluripotent stem cell, iPSC) a partire da cellule somatiche umane e di ottenere, mediante differenziamento di iPSCs, specifiche popolazioni cellulari, consente di riprodurre modelli *in vitro* di malattia specifici non solo per ogni patologia, ma anche per ogni paziente. In questo progetto verranno quindi generate iPSC a partire da fibroblasti di pazienti depressi e resistenti alla terapia farmacologica, differenziate in neuroni e analizzate mediante l'utilizzo di diverse piattaforme tecnologiche (imaging, genomiche e bioinformatiche) con lo scopo di definire i meccanismi neurobiologici alla base della resistenza ai farmaci antidepressivi. Questo modello sperimentale rappresenta un prezioso, indispensabile strumento per lo studio di meccanismi patogenetici ancora sconosciuti, la cui conoscenza è il presupposto fondamentale per lo studio di terapie farmacologiche