



## Variazioni genetiche della triptofano-idrossilasi-2 e risposta antidepressiva

Data 20 febbraio 2009  
Categoria psichiatria\_psicologia

Polimorfismi della triptofano-idrossilasi condizionano la risposta ad alcuni antidepressivi e possono costituire un marker farmacogenomico predittivo della risposta a questi farmaci.

La variabilità genetica del sistema serotonergico può predire la risposta ai farmaci antidepressivi. Diversi polimorfismi del gene che codifica la triptofano idrossilasi cerebrale (TPH2), enzima che catalizza la prima reazione, velocità limitante, della sintesi della serotonina, sono stati associati alla suscettibilità a patologie psichiatriche.

Gli autori hanno ipotizzato che i polimorfismi di TPH2, che possono causare differenze nella biosintesi e nella concentrazione di serotonina, possano modulare gli effetti del trattamento antidepressivo. Hanno quindi analizzato la correlazione tra 10 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del gene TPH2 e la risposta alla terapia in 182 pazienti con depressione maggiore: 4 SNP presenti nei 5 maggiori aplotipi TPH2 (rs7969998, rs10879346, rs1487278, rs17722134) e 6 clinicamente rilevanti secondo studi precedenti: 2 nella regione codificante, risultanti in sostituzione aminoacidiche, P206S (rs17110563) e R441H, tre, rs4570625, rs11178997, rs11178998, nel promotore e nella regione 5'-UTR, uno nell'introne 5, rs1386494 (Zill P et al. Mol Psychiatry 2004, 9: 1030-36; Zill P et al. Biol Psychiatry 2004, 56: 581-86; Zhou Z et al. Arch Gen Psychiatry 2005, 62: 1109-18; Zhang X et al. Neuron 2005, 45: 11-16).

I pazienti sono stati arruolati tra 262 soggetti ricoverati per depressione maggiore in tre cliniche psichiatriche di Berlino. La diagnosi di depressione maggiore doveva essere confermata attraverso la Mini International Neuropsychiatric Interview e da un punteggio minimo di 8 nella Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Criteri di esclusione sono stati: etnia non caucasica, depressione associata a disturbi della personalità, abuso di sostanze o alcol, patologie mentali organiche.

L'end point primario dello studio è stato l'efficacia della terapia in relazione al genotipo TPH2, espressa come numero di responder; l'end point secondario è stato il grado di risposta alla terapia, valutato come riduzione percentuale del punteggio HAM-D dopo 3 settimane di terapia. Un non responder è definito come paziente con riduzione dello score HAM-D inferiore al 50%, in accordo con le linee guida per il trattamento della depressione unipolare della World federation of societies of biological psychiatry.

I pazienti sono stati classificati in base al farmaco somministrato, non indicato dal protocollo di studio: mirtazapina (n=72), SSRI (n=79), triciclici (n=23), venlafaxina (n=32), associazione tra questi farmaci (n=47), altri (n=9); non ci sono state differenze significative nella risposta al trattamento nei gruppi. 149 pazienti (81,4%) ricevevano anche sedativi e ipnotici, soprattutto benzodiazepine, e 73 (40%) ricevevano altri farmaci, analgesici, antidiabetici, antiipertensivi e antiulcera, nessuno dei quali è un induttore o un inibitore in grado di modificare la farmacocinetica degli antidepressivi.

La riduzione media del punteggio HAM-D dopo 3 settimane di terapia è stata del 45,22%; 84 pazienti (46%) sono stati considerati responder.

Solo un paziente era eterozigote per P206S e non ha risposto alla terapia; il dato non è sufficiente per trarre conclusioni statisticamente rilevanti.

Gli SNP per cui è stata rilevata una correlazione con la risposta terapeutica sono stati rs10879346, rs1487278, rs4570625 e rs1386494; l'associazione maggiormente significativa è quella con rs10879346: l'allele C di questo polimorfismo è overespresso nei responder (73,8%) rispetto ai non-responder (53,1%, p=0,003).

La variante rs10879346 ha mostrato un valore predittivo maggiore: i soggetti definiti carriers of null C-alleles hanno un rischio 2,6 volte superiore di mancata risposta a qualsiasi farmaco somministrato, statisticamente significativo nel gruppo trattato con SSRI. Anche l'analisi di regressione multipla (fattori demografici, caratteristiche della patologia e del trattamento) ha confermato che il polimorfismo rs10879346 è un fattore indipendente per predire la risposta agli antidepressivi. Questa variante è collegata con il polimorfismo funzionale Pro312Pro silente, che è noto influenzare l'espressione di TPH2 e potrebbe influenzare la sintesi cerebrale di serotonina.

Rimane da confermare sperimentalmente se gli effetti delle varianti rs10879346 e Pro312Pro sulla risposta agli antidepressivi siano estendibili anche a altre etnie oltre la caucasica.

In conclusione, questi dati suggeriscono una correlazione tra il polimorfismo genetico di TPH2 e la risposta agli antidepressivi. Rs10879346, collegato al polimorfismo Pro312Pro, potrebbe essere un marker farmacogenomico della risposta a questi farmaci.

**Dottor.ssa Valentina Boscaro**

### Riferimenti bibliografici

Tzvetkov MV. et al. Common genetic variations in human brain-specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment. Pharmacogenetics and Genomics 2008, 18: 495-506.

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di



**PILLOLE.ORG**



Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]