

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

EFFETTI DEI POLIMORFISMI DEL GENE *SLC6A4* SULLA RISPOSTA AGLI INIBITORI SELETTIVI
DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA

RELATORE: CHIAR.MO PROF. Conconi Maria Teresa

LAUREANDO: Tessari Sara

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 – La depressione	3
1.1.1 – Definizione e tipologie	3
1.1.2 – Etiologia	5
1.1.3 – Fisiopatologia	5
1.1.4 – Trattamento	5
1.1.5 – Ruolo del farmacista e della famiglia	6
2. IL SISTEMA SEROTONINERGICO	7
2.1 – La serotonina: sintesi e recettori	7
2.1.1 – Sintesi	7
2.1.2 – Recettori e cascata del segnale	7
2.2 – Ruoli fisiologici della serotonina	8
3. INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA	11
3.1 – Meccanismo d’azione	11
3.2 – Reazioni avverse	12
4. POLIMORFISMI DEL GENE SLC6A4	15
4.1 – Polimorfismi e ADR	16
4.2 – Polimorfismi e tasso di risposta/remissione	25
5. CONCLUSIONI	26
BIBLIOGRAFIA	28

1.INTRODUZIONE

1.1- LA DEPRESSIONE

1.1.1- DEFINIZIONE E TIPOLOGIE

La depressione può essere definita come “un disturbo dell’umore che provoca una persistente sensazione di tristezza e perdita di interesse” (1).

Secondo il *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders* (2) esistono varie forme di depressione, le quali possono essere classificate nel seguente modo:

1) Disturbo dirompente della disregolazione dell’umore

Tale disturbo è prevalentemente infantile ed è caratterizzato da un’irritabilità che risulta essere cronica, grave e persistente che si manifesta clinicamente mediante:

- scoppi d’ira, che si verificano in maniera frequente (in media tre o più volte a settimana nell’arco di un anno e in almeno due luoghi diversi);
- stato d’animo arrabbiato, il quale è presente in modo cronico (quasi ogni giorno) tra uno scoppio d’ira e l’altro.

2) Disturbo depressivo maggiore

Questo disturbo colpisce prevalentemente individui di età compresa tra i 18 e i 29 anni. Affinché possa essere diagnosticato, una persona deve manifestare cinque (o più) sintomi, tra i quali deve esservi almeno uno dei seguenti:

- umore depresso (triste, vuoto, senza speranza);
- perdita di interesse e piacere in ogni attività.

A tali sintomi poi se ne devono aggiungere (almeno) altri quattro, tratti da un elenco che include:

- cambiamenti nell’appetito o nel peso;
- cambiamenti nel sonno (insonnia o ipersonnia);
- diminuzione dell’energia;
- senso di colpa, senso di inutilità;
- difficoltà a concentrarsi, pensare, prendere decisioni;
- pensieri di morte, ideazioni o tentativi di suicidio.

I sintomi devono essere presenti quasi tutti i giorni (fatta eccezione per la perdita di peso e l’ideazione suicidaria) per la maggior parte della giornata e per almeno due settimane consecutive.

3) Disturbo depressivo persistente

Il disturbo depressivo persistente rappresenta un consolidamento del disturbo depressivo maggiore.

La caratteristica essenziale di tale patologia è un umore depresso, che si manifesta per più giorni, per la maggior parte della giornata per almeno 2 anni (in bambini e adolescenti tale periodo si accorcia ad almeno 1 anno).

Durante tale lasso di tempo la persona affetta dal disturbo deve presentare almeno due dei seguenti sintomi, i quali non possono non essere presenti per più di due mesi:

1. scarso appetito o eccesso di cibo;
2. insonnia o ipersonnia;
3. bassa energia o affaticamento;
4. bassa autostima;
5. scarsa concentrazione o difficoltà a prendere decisioni;
6. sentimenti di disperazione.

4) Disturbo disforico premestruale

Le donne affette da tale patologia manifestano delle alterazioni che possono essere sia comportamentali, che fisiche durante il periodo premestruale (circa una settimana prima dell'inizio delle mestruazioni) le quali migliorano nei giorni successivi a tale periodo e diventano minime o totalmente assenti nelle settimane seguenti.

Per poter effettuare una diagnosi di disturbo disforico premestruale è necessario che compaiano almeno cinque sintomi per la maggior parte dei cicli mestruali, i quali possono essere:

1. marcata labilità affettiva (per esempio sbalzi d'umore: sentirsi improvvisamente tristi o in lacrime);
2. marcata irritabilità, rabbia o aumento dei conflitti interpersonali;
3. umore marcatamente depresso, sentimenti di disperazione;
4. marcata ansia, tensione e/o sensazione di agitazione o nervosismo.

In aggiunta a tali sintomi almeno uno (dei cinque) deve essere:

1. diminuzione dell'interesse per le attività abituali;
2. difficoltà di concentrazione;
3. letargia, facile affaticamento o marcata mancanza di energia;
4. marcato cambiamento dell'appetito;
5. ipersonnia o insonnia;
6. sensazione di essere sopraffatti o fuori controllo;
7. sintomi fisici come dolorabilità o gonfiore del seno, dolori articolari o muscolari, sensazione di "gonfiore" o aumento di peso.

5) Disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica

Tale disturbo è caratterizzato dalla comparsa di umore depresso con perdita di interesse in tutte (o quasi tutte) le attività durante o entro un mese dall'assunzione di una sostanza/farmaco o dall'interruzione di essa/o (astinenza).

Affinché la diagnosi sia corretta è necessario che:

- la sostanza coinvolta sia in grado di causare i sintomi sopra riportati;
- non è possibile spiegare la comparsa del disturbo con motivazione che non sia sostanza-indotta.

1.1.2- EZIOLOGIA

L'eziologia del disturbo depressivo risulta essere multifattoriale con fattori:

- genetici: i parenti di primo grado di individui che hanno sofferto di depressione hanno una probabilità circa 3 volte superiore di sviluppare la depressione rispetto alla popolazione generale;
- ambientali: eventi traumatici come la morte di una persona cara, i problemi finanziari, le difficoltà interpersonali possono scatenare la depressione (1).

1.1.3- FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia alla base del disturbo depressivo non è stata ancora definita in maniera chiara.

Alcuni studi clinici hanno suggerito che un fattore importante nella depressione sia un disturbo nell'attività di alcuni neurotrasmettitori a livello centrale, tra i quali ritroviamo (1):

- la serotonina (5-HT);
- la noradrenalina (NE);
- la dopamina (DA);

1.1.4- TRATTAMENTO

Il trattamento della depressione si sviluppa su più fronti che comprendono il trattamento farmacologico, la psicoterapia e nei casi più gravi anche la terapia elettroconvulsivante. In molti casi psicoterapia e farmaci vengono associati in modo da aumentare le probabilità di guarigione (1).

1.1.5- RUOLO DEL FARMACISTA E DELLA FAMIGLIA

Il ruolo del farmacista è fondamentale nel trattamento della depressione, in quanto tramite il dialogo e l'ascolto può accorgersi della presenza di eventuali campanelli d'allarme e può invitare il paziente ad un consulto con uno psicoterapeuta. Inoltre, è anche in grado di verificare che il dosaggio di un farmaco sia corretto, informare di eventuali effetti avversi, ed assicurarsi che non ci siano interazioni con altri farmaci.

Allo stesso modo anche la famiglia è un elemento molto importante nella vita di una persona affetta da depressione. L'affetto, il sostegno e l'inclusione possono aiutare la persona depressa a sentirsi meno sola, più compresa. Le persone care possono esortare il familiare ad assumere i farmaci prescritti e possono incoraggiarlo a modificare alcuni atteggiamenti negativi causati dalla patologia.

2. IL SISTEMA SEROTONINERGICO

Nel sistema serotoninergico la molecola coinvolta è la serotonina, o 5-idrossitriptamina (5-HT), la quale possiede molteplici funzioni nella regolazione di diversi processi fisiologici, grazie all'attivazione di diversi meccanismi che coinvolgono vari sistemi.

Tra i diversi processi regolati dalla 5-HT ne troviamo anche alcuni che sono coinvolti nel controllo dell'umore e del comportamento. Questo l'ha resa una delle molecole bersaglio nei trattamenti farmacologici di molti disturbi psichiatrici, tra i quali ritroviamo i Disturbi Depressivi.

2.1- LA SEROTONINA: SINTESI E RECETTORI

2.1.1 - SINTESI

La molecola di partenza per la sintesi della serotonina è l'aminoacido essenziale triptofano, il quale viene convertito in 5-idrossi-L-triptofano dall'enzima triptofano idrossilasi tramite l'aggiunta di un gruppo OH in posizione 5. Successivamente tale molecola viene convertita in serotonina grazie all'azione dell'aminoacido aromatico L-decarbossilasi attraverso la rimozione del gruppo carbossilico. (3)



Figura 1. Sintesi della serotonina.

2.1.2 – RECETTORI E CASCATA DEL SEGNALE

Nelle cellule dell'organismo sono presenti ben sette tipi di recettori per la serotonina, sei dei quali sono accoppiati a proteine G (metabotropici), mentre uno solo è un canale ionico ligando-dipendente (ionotropico).

I 6 recettori metabotropici attivano una cascata di segnale che porterà a conseguenze diverse all'interno della cellula in relazione al sottotipo di proteina G a cui sono accoppiati. In particolare:

- i recettori $5-HT_1$ e $5-HT_5$ sono accoppiati alla proteina G_i , questo determina che nel momento in cui il recettore viene attivato dal legame con la serotonina la subunità alfa (dopo essersi distaccata dal GDP e aver legato il GTP) si slegherà dalla proteina, inibendo l'adenilato ciclasasi con conseguente diminuzione dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP), tutto ciò si tradurrà in un segnale inibitorio per la cellula.

- i recettori *5-HT₄*, *5-HT₆* e *5-HT₇* sono accoppiati alla proteina G_s , di conseguenza quando la loro subunità alfa andrà ad attivare l'adenilato ciclasi vi sarà un aumento dell'cAMP intracellulare e ciò si tradurrà in un segnale eccitatorio per la cellula.
- il recettore *5-HT₂* è associato alla proteina G_q , la quale attiverà un enzima diverso che prende il nome di fosfolipasi C che a sua volta porterà ad un aumento dell'inositolo trifosfato (IP_3) e del diacilglicerolo (DAG) con conseguente rilascio di calcio da parte del reticolo endoplasmatico, provocando un segnale eccitatorio.

Al contrario degli altri 6 il recettore *5-HT₃* è un recettore ionotropico, e ciò comporta che la sua attivazione da parte della serotonina genererà un flusso di cationi (Na^+ e K^+) che determinerà la depolarizzazione della membrana plasmatica. (4)

2.2 – RUOLI FISIOLGICI DELLA SEROTONINA

I ruoli che la serotonina svolge all'interno dell'organismo sono molteplici, grazie alla sua natura multifattoriale e multiorgano.

La sua attività in particolare vede coinvolti:

1) Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Nel sistema nervoso centrale la serotonina svolge il ruolo di neurotrasmettitore. Viene sintetizzata e successivamente immagazzinata in vescicole all'interno dei neuroni pre-sinaptici, i quali la rilasciano sotto opportuno stimolo a livello della fessura sinaptica, dove si lega ai recettori presenti sul neurone post-sinaptico e produce una risposta inibitoria o eccitatoria in relazione alla natura del recettore stesso.

Nonostante la quantità di serotonina che viene prodotta a livello neuronale sia solo del 10%, le funzioni che espleta nel SNC sono quelle per cui tale molecola è più conosciuta; infatti, svolge importanti funzioni nella regolazione del sonno, della fame, dell'umore e nella gestione dell'apprendimento (4).

2) Tratto gastrointestinale

Si stima che la quantità di serotonina che viene prodotta e immagazzinata a livello intestinale sia del 90% e questo lo rende il sito con la più alta produzione di serotonina di tutto l'organismo.

Le cellule adibite alla sintesi di serotonina nel tratto gastrointestinale prendono il nome di cellule enterocromaffini (EC) e solo in seguito alla captazione di opportuni segnali (come cambiamenti del pH, tossine o in risposta a stimoli meccanici come la contrazione della muscolatura intestinale) la rilasciano nel lume e nel circolo ematico.

Nel tratto gastrointestinale la serotonina svolge diversi ruoli tra cui: la regolazione della motilità intestinale grazie alla sua attività diretta sui neuroni mioenterici, dello svuotamento gastrico e dei processi infiammatori a causa della sua attività sul sistema immunitario.

Un aumento dei livelli di serotonina, causati dall'ingestione di tossine o sostanze nocive, generano un incremento della velocità dei processi digestivi a livello intestinale (con possibile comparsa di dissenteria); la stimolazione del sistema immunitario con conseguenti stati di infiammazione; vomito a causa di un elevato passaggio di serotonina nel circolo ematico che raggiunge il cervello, lega il recettore 5-HT₃ presente a livello ipotalamico e del tronco encefalico con conseguente invio di segnali che porteranno allo svuotamento gastrico (4)(5).

3) Coagulazione e vasi sanguigni

Una parte della serotonina che viene prodotta dalle cellule enterocromaffini viene riversata nel circolo ematico, dove per la maggior parte viene assorbita (tramite il trasportatore SERT) e immagazzinata in granuli all'interno delle piastrine che fungono da suo trasportatore, dato che non sono in grado di produrla autonomamente a causa della mancanza dell'aminoacido triptofano, mentre solo una piccola quantità rimane libera nel plasma.

In caso vi sia un danno all'endotelio dei vasi la serotonina immagazzinata viene liberata in grandi quantità e interviene nei processi di coagulazione agendo sulle piastrine stesse, promuovendone l'aggregazione e sui vasi sanguigni causando una contrazione della muscolatura liscia che provoca vasocostrizione che rallenta il flusso ematico.

Al contrario, nelle situazioni in cui l'endotelio dei vasi risulti essere sano i bassi livelli di serotonina promuovono la vasodilatazione, favorendo così lo scorrimento del sangue (4)(5).

4) Cuore

La serotonina presenta degli effetti anche a livello del muscolo cardiaco, in quanto provoca un aumento dei livelli di Ca⁺ intracellulare nei miociti, ciò si traduce in un effetto inotropo positivo (aumento della forza contrattile) e cronotropo (aumento della frequenza cardiaca) (3).

5) Densità ossea

Alcuni studi hanno dimostrato che la serotonina potrebbe essere coinvolta nella comparsa dell'osteoporosi, in quanto livelli eccessivi di questa molecola potrebbero portare a una riduzione della densità ossea.

Tale correlazione però manca ancora di prove sufficienti per definirne un effettivo legame (4).

6) Funzioni sessuali

Vi è una correlazione tra i livelli di serotonina e le funzioni sessuali. Quantitativi elevati di tale molecola possono causare un aumento dell'eiaculazione retrograda e della disfunzione erettile (4).

7) Modulazione del dolore

Alcuni studi hanno messo in evidenza come la serotonina possa essere coinvolta nella modulazione del dolore.

La disfunzione serotoninergica è una delle principali ipotesi nella comparsa di fibromialgia e dolore neuropatico. Questa teoria è supportata: dal fatto che alcuni di questi pazienti presentano dei bassi livelli di 5-HT; dall'efficacia del trattamento con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (10).

8) Metabolismo

Diversi studi hanno messo in evidenza come i livelli di serotonina nell'organismo possono influenzare il comportamento alimentare. In particolare esistono delle evidenze secondo cui, una delle motivazioni legate all'obesità, sia che le persone affette da tale patologia presentino dei bassi livelli di serotonina, questo porta tali individui ad assumere livelli di cibo in quantità superiore rispetto al loro fabbisogno (11).

9) Ciclo sonno-veglia

La serotonina risulta avere un importante ruolo anche nella regolazione del ciclo sonno-veglia. Ciò è determinato dal fatto che la 5-HT è il precursore della melatonina: un ormone in grado di promuovere il sonno (12).

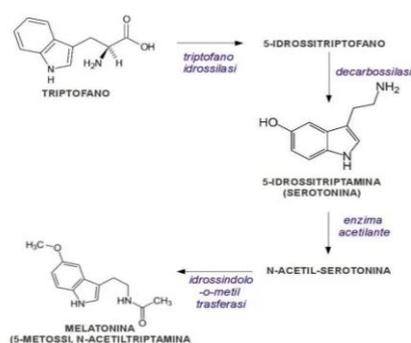


Figura 2. Sintesi della melatonina

Un'ulteriore evidenza che la serotonina è coinvolta nella regolazione del ciclo circadiano è legata al fatto che a livello cerebrale esistono dei nuclei che utilizzano principalmente la serotonina come neurotrasmettitore. Tali strutture, nel loro insieme, prendono il nome di nuclei del rafe i quali si dividono in gruppi rostrali e caudali. Il gruppo rostrale contiene la maggior parte dei neuroni serotoninergici. Le efferenze del gruppo rostrale proiettano alla corteccia laterale, all'ipotalamo, all'amigdala e all'ippocampo. Tali proiezioni modulano diverse funzioni tra cui i cicli del sonno (16).

3. INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA

Gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) ad oggi rappresentano i farmaci di prima linea per il trattamento di numerosi disturbi psichiatrici, tra cui la depressione, grazie alla loro sicurezza, efficacia e tollerabilità.

La comparsa di un effetto apprezzabile da parte del paziente può richiedere fino a 6 settimane, con conseguente sfiducia da parte della persona nei confronti dell'efficacia della terapia.

3.1 - MECCANISMO D'AZIONE E TIPI DI SSRI

Il meccanismo d'azione di queste molecole si basa su quella che prende il nome di ipotesi monoaminergica, la quale propone che la depressione sia dovuta a una carenza di due monoammine: la serotonina e/o la noradrenalina.

In particolare gli SSRI devono la loro efficacia terapeutica all'inibizione selettiva di un trasportatore che prende il nome di SERT, il quale altro non è che una proteina transmembrana costituita da 12 domini che si trova a livello della membrana dei neuroni presinaptici. La sua funzione è quella di ricaptare la serotonina precedentemente liberata nella fessura sinaptica grazie ad un meccanismo Na^+/Cl^- dipendente che prevede l'entrata di uno ione sodio, uno ione cloro e una molecola di 5-HT nello spazio intracellulare e l'uscita di uno ione K^+ . In questo modo la serotonina viene trasportata nuovamente all'interno del neurone, dove viene degradata.

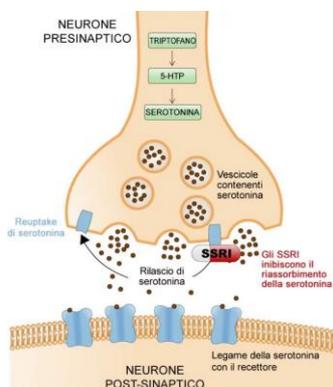


Figura 3. Meccanismo d'azione degli SSRI.

Grazie a questo meccanismo d'azione si aumenta la concentrazione di 5-HT nello spazio sinaptico, riequilibrandone la carenza (7).

Ad oggi gli SSRI in uso sono i seguenti (6):

A) FLUOXETINA

La Fluoxetina risulta essere il più antico degli SSRI.

E' stato approvato per il trattamento di diversi disturbi psichiatrici tra i quali anche il Disturbo Depressivo Maggiore (MDD).

Rispetto agli altri farmaci presenti in questa categoria tale SSRI presenta il legame meno specifico con il SERT e questo comporta che, se somministrato a dosi elevate, porta ad un aumento a livello sinaptico anche di dopamina e noradrenalina, causando una maggior probabilità di comparsa di effetti collaterali (8).

B) CITALOPRAM / ESCITALOPRAM

Entrambi questi farmaci sono stati approvati dalla FDA per il trattamento del MDD.

Il citalopram viene commercializzato come miscela racemica degli enantiomeri R ed S mentre dell'escitalopram viene utilizzato solo l'enantiomero S, questo perché il suo enantiomero R sembra non avere nessun effetto terapeutico ma può persino interferire con gli effetti del suo racemo (8).

C) PAROXETINA

Ad oggi la paroxetina risulta essere l'SSRI che inibisce il SERT in maniera più potente. E' stato approvato anch'esso per il trattamento del MDD oltre che per altre patologie psichiatriche (8).

D) FLUVOXAMINA

La fluvoxamina è approvata negli Stati Uniti per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

Rispetto agli altri SSRI questo farmaco presenta anche un'attività nei confronti del recettore sigma-1, una proteina chaperone presente nella membrana del reticolo endoplasmatico di cellule facenti parte di diversi tessuti, tra cui quelle del sistema nervoso centrale. Si ritiene che l'agonismo da parte della fluvoxamina nei confronti di questo recettore porti a dei miglioramenti cognitivi nei pazienti sottoposti a questo trattamento (8).

E) SERTRALINA

Anche quest'ultimo SSRI è stato approvato per il MDD, in particolare risulta essere più efficace nella fase acuta della malattia (tra le sei e le dodici settimane) rispetto ad altri SSRI (8).

3.2 – REAZIONI AVVERSE

Grazie al loro meccanismo d'azione altamente selettivo gli SSRI presentano un numero di effetti collaterali minore rispetto a quelli che si possono riscontrare utilizzando altri antidepressivi, come i TCA (antidepressivi triciclici) o gli IMAO (inibitori delle monoaminossidasi). In particolare, questa classe di antidepressivi presenta effetti nulli o quasi nulli sull'attività di altri neurotrasmettitori, tra cui dopamina, istamina, noradrenalina e acetilcolina. Ciò porta ad una riduzione significativa di reazioni avverse (6).

Ciò non toglie il fatto che gli SSRI comunque presentino dei rischi e degli effetti collaterali potenzialmente pericolosi e invalidanti (6).

Nell'anno 2004 la FDA ha emesso un avviso a causa della comparsa o del peggioramento dell'ideazione suicidaria tra la popolazione pediatrica e in giovani adulti (fino ai 25 anni) in seguito all'inizio del trattamento con SSRI (6).

Un altro effetto potenzialmente letale legato all'utilizzo di questi farmaci è il prolungamento dell'intervallo QT causato da un antagonismo nei confronti del canale del K⁺ dei miociti che può portare ad aritmie fatali, in particolare torsioni di punta. Tra i vari SSRI quelli che presentano un maggior di comparsa di tale effetto collaterale sono il citalopram e l'escitalopram (soprattutto il citalopram). Gli studi hanno evidenziato che cambiamenti rilevanti nell'intervallo QT si iniziano a manifestare ad un dosaggio pari a 20 mg, con variazioni importanti quando si raggiungono i 40 mg, questo ha fatto sì che la FDA ponesse tale dosaggio come quantità massima di farmaco da somministrare (8).

L'assunzione di SSRI può portare anche ad una riduzione della concentrazione di sodio nel sangue (iponatriemia). Sebbene lo specifico meccanismo sia sconosciuto, un aumento dei livelli di serotonina possono portare ad un'iperproduzione dell'ormone antidiuretico (ADH), provocando così la comparsa della sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), che causa un riassorbimento dell'acqua a livello renale con aumento della volemia e conseguente diluizione del sodio (8)(9).

Altri effetti collaterali legati agli SSRI sono (6):

- disfunzioni sessuali;
- disturbi del sonno (ipersonnia, insonnia);
- variazioni di peso;
- ansia, agitazioni;
- vertigini;
- disturbi gastrointestinali: in particolare nausea e dissenteria (la quale si manifesta maggiormente con la sertralina);
- mal di testa;
- secchezza delle fauci: legata alla possibile, se pur minima, attività sul sistema colinergico;
- coagulopatia: con comparsa di emorragie soprattutto se utilizzati in combinazione con antiaggreganti piastrinici (es. FANS, ticlopidina) e anticoagulanti (es. warfarin) (3);
- sindrome da sospensione: la quale si può verificare in seguito ad una brusca interruzione del trattamento con sintomi simil-influenzali, mialgia, aumento dell'ansia con livelli simili o superiori rispetto a quelli pre-trattamento (3).

Sindrome serotoninergica

La sindrome serotoninergica (6)(7) è una conseguenza potenzialmente fatale che può comparire in coloro che presentano livelli elevati di serotonina nell'organismo, ha una rapida insorgenza e si manifesta tramite la comparsa di sintomi come: agitazione, diarrea, ipertermia, tachicardia, nausea, confusione, tremori, spasmi muscolari, ipertensione.

Le cause principali sono sovradosaggio o utilizzo concomitante di farmaci che interferiscono positivamente con il sistema serotoninergico, in particolare è necessario fare attenzione all'associazione tra SSRI e IMAO oppure SSRI e TCA.

Inibizione enzimatica

Uno studio ha messo in luce il fatto che la paroxetina e la fluoxetina inibiscono l'enzima CYP2D6, un enzima facente parte della famiglia del citocromo P450, il quale risulta essere necessario per la conversione del tamoxifene (farmaco antitumorale utilizzato nel trattamento di alcuni tumori al seno) nei suoi metaboliti attivi, con conseguente rischio di riduzione del suo effetto farmacologico (8).

4. POLIMORFISMI DEL GENE SLC6A4

Con il termine “polimorfismo” si intende la variazione di una sequenza genetica presente in almeno l’1% della popolazione. Tale modifica può essere determinata dalla sostituzione di un singolo nucleotide oppure da fenomeni di inserzione/delezione di basi e può riguardare regioni codificanti e regioni non codificanti del DNA. Il polimorfismo si differenzia dalla mutazione in quanto tale variazione lascia inalterata la funzionalità del gene.

Tra gli innumerevoli geni che possono essere colpiti da polimorfismi ritroviamo anche il gene che codifica per il SERT, il quale prende il nome di SLC6A4 ed è situato a livello del cromosoma 17 e contiene 14 esoni (13).

Esistono 3 polimorfismi noti di questo gene, due dei quali sono presenti a livello della regione 5’ del promotore mentre uno è situato nell’introne 2 (14).

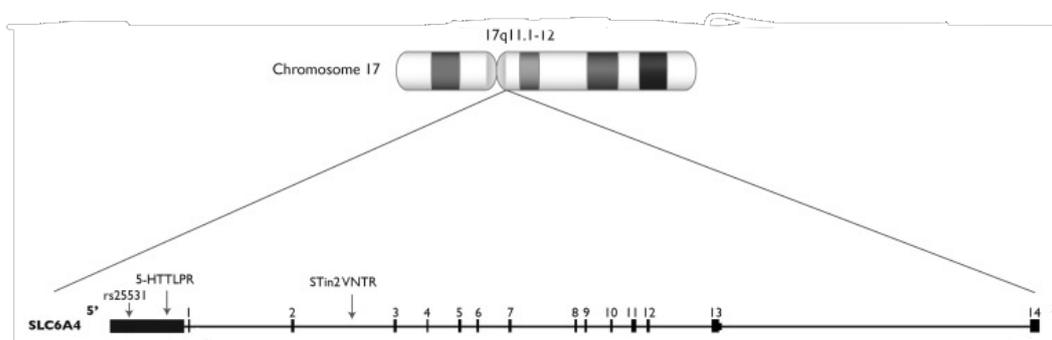


Figura 4. Gene SLC6A4 e i suoi polimorfismi

In particolare le due variazioni situate nella regione del promotore prendono il nome di:

- 5-HTTLPR: è il polimorfismo meglio studiato ed è caratterizzato dalla presenza di un’inserzione/delezione che porta ad una forma corta (S) e una forma lunga (L) dell’allele. L’allele L presenta 44 paia di basi in più rispetto all’allele S e questo gli conferisce una trascrizione più efficace (15).

- rs25531: è un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) che colpisce l’allele L ed è dato dalla sostituzione di un’adenina con una guanina (A>G). Tale variazione suddivide l’allele in L_A (ad elevata espressione) e L_G (a bassa espressione) in base alla presenza dell’una o dell’altra base (15).

La presenza di queste modifiche a livello della regione del promotore determina la possibilità che vi sia la presenza: di un polimorfismo biallelico (5-HTTLPR); di un polimorfismo triallelico (5-HTTLPR/rs25531) (15).

Il polimorfismo situato nel secondo introne del gene prende il nome di STin2 ed è caratterizzato dalla presenza di un numero variabile di ripetizioni in tandem, le quali possono essere a 9,10 o 12 ripetizioni (polimorfismo triallelico). L’allele a 12 ripetizioni è associato ad una maggiore espressione del gene (14).

La presenza di polimorfismi ad alta e bassa espressione determina l'esistenza di genotipi in grado di esprimere in maniera più efficace il trasportatore SERT.

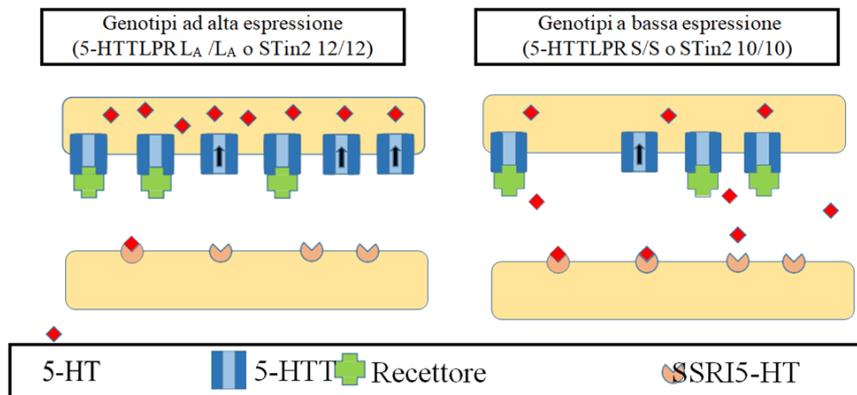


Figura 5. Rappresentazione delle conseguenze teoriche dei polimorfismi *SLC6A4* nel contesto del trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). I genotipi ad alta espressione, rappresentati a sinistra, determinano una maggiore densità del trasportatore di serotonina (5-HTT). I genotipi a bassa espressione, a destra, hanno una densità ridotta di 5-HTT e quindi possono determinare un aumento maggiore della serotonina sinaptica (5-HT) in presenza della stessa dose di SSRI.

Ciò si può tradurre in una diversa risposta nei confronti degli SSRI. I genotipi a bassa espressione presenteranno un numero di proteine trasportatrici inferiore rispetto a quelli ad alta espressione, portando ad una loro più rapida saturazione e di conseguenza un livello di serotonina più elevato nella regione extracellulare, il quale si manifesta con un aumento della possibilità di comparsa di effetti avversi (ADR) (14).

4.1 – POLIMORFISMI E ADR

Negli anni sono stati effettuati diversi studi riguardanti l'associazione tra i polimorfismi del gene *SLC6A4* e gli ADR. Tali indagini sono state successivamente raggruppate in diverse meta-analisi, tra le quali ritroviamo un articolo intitolato "*Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence*" del 2017 (14) che valuta la comparsa di ADR in relazione alla terapia, al genotipo e all'etnia.

In particolare, questo articolo si concentra su:

1) Eventi avversi neuropsichiatrici

Gli SSRI sono in grado di causare tutta una serie di eventi avversi neuropsichiatrici tra cui: cefalea, mania, acatisia (ovvero uno stato di irrequietezza motoria), agitazione, insonnia e aumento della suicidalità.

Sette studi si sono concentrati esclusivamente sulla comparsa di mania (AIM) in relazione al polimorfismo 5-HTTLPR: tre hanno dimostrato un'associazione tra l'allele S e un incremento della probabilità di comparsa di mania ^(1,2,3); uno non ha dimostrato alcuna associazione ⁽⁴⁾, tre hanno dimostrato una scarsa relazione ^(5,6,7). Mentre per quanto riguarda il polimorfismo STin2 nessuno dei 3 studi in cui è stato fatto rientrare ha dimostrato un'associazione con la comparsa di mania ^(1,2,4).

Un solo studio ⁽⁴⁾ ha eseguito un'analisi considerando tutti e 3 i polimorfismi ottenendo un risultato confuso a causa dell'aumento dell'espressione genica dato dai polimorfismi 5-HTTLPR L_A e la diminuzione dell'espressione legata all'allele STin2 10/10.

Tabella 1. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e la comparsa di mania

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=56 pazienti ambulatoriali bipolari ⁽¹⁾	96% bianca 4% est asiatico	Vari antidepressivi	5-HTTLPR,STin2	Valutazione del medico dell'AIM	5-HTTLPR S-allele associato a maggiore incidenza di AIM (p<0.001) STin2 non associato ad AIM (p=0,09)
N=103 pazienti ambulatoriali bipolari ⁽²⁾	Non specificato	Vari antidepressivi	5-HTTLPR,STin2	Anamnesi di AIM definita come diagnosi bipolare con almeno un episodio maniacale o ipomaniacale mentre si assume un antidepressivo	Il genotipo 5-HTTLPR S/S è significativamente associato all'AIM (S/S vs L/L; p=0,04). L'allele S è associato in modo borderline con l'AIM (p=0,058). STin2 non associato ad AIM
N=112 pazienti ambulatoriali bipolari ⁽³⁾	Caucasica-brasiliana	Venlafaxina, SSRI e TCA; sottogruppo di n=48 soggetti non trattati contemporaneamente con stabilizzatori dell'umore	5-HTTLPR	AIM definito come un episodio maniacale o ipomaniacale entro 60 giorni dall'inizio della terapia antidepressiva	Nessuna differenza significativa nell'AIM in base al genotipo 5-HTTLPR per il campione totale (p=0,34). Nei pazienti non trattati contemporaneamente con stabilizzatori dell'umore, i portatori di S avevano probabilità 4 volte maggiori di AIM (allele S p=0,004).
N=295 pazienti ambulatoriali bipolari ⁽⁴⁾	Bianca	Vari antidepressivi; analisi di sottogruppo di soggetti trattati con SSRI o SNRI (n=272)	5-HTTLPR, rs25531,STin2	AIM definito come un episodio maniacale/ipomaniacale secondo i criteri del DSM-IV entro 60 giorni dall'inizio dell'antidepressivo o dall'aumento del dosaggio	L'allele 5-HTTLPR/rs25531 L _A non è associato in modo significativo con l'AIM (OR=0,74, p=0,097 in un modello additivo) STin2 non associato ad AIM (OR=1,11, p=0,57 per 12 allele in un modello additivo) L _A -10 è associato a un rischio ridotto di AIM (p=0,012).
N=232 pazienti ambulatoriali bipolari ⁽⁵⁾	Bianca	Vari antidepressivi	5-HTTLPR	Storia di AIM definita come elevazione dell'umore ed eccitazione nei 90 giorni successivi all'inizio della somministrazione di un antidepressivo	Il genotipo 5-HTTLPR non era associato all'AIM (p=0,63).

N=380 pazienti ambulatoriali bipolari ⁽⁶⁾	Bianca	Vari antidepressivi	5-HTTLPR	AIM valutato da revisione clinica	Nessuna associazione significativa nei test allelici (p=0,35) o genotipici (p=0,66).
N=47 bambini e adolescenti con o ad alto rischio di disturbo bipolare ⁽⁷⁾	81% bianca 8% ispanica	Varietà di SSRI	5-HTTLPR	AIM valutato da colloquio e giudizio clinico	Nessuna associazione significativa tra AIM e alleli 5- HTTLPR (allele S p=0,36).

Altri studi hanno valutato la comparsa di sintomi extrapiramidali quali agitazione e insonnia emersi col trattamento con SSRI, in quanto sulla base di modelli animali un aumento dell'attività locomotoria da parte di questa classe di farmaci sembra dipendere dal trasportatore della serotonina. Di conseguenza i polimorfismi che modificano il numero o l'attività del SERT possono influenzare la comparsa di questi eventi avversi.

In particolare uno studio ha riscontrato un aumento del rischio di agitazione per il genotipo a bassa espressione 5-HTTLPR S/S⁽⁸⁾, mentre un altro studio ha riportato probabilità significativamente ridotte nella comparsa di tale ADR⁽⁹⁾. Questi risultati opposti sono forse in parte spiegati dalla diversità della popolazione in esame: il primo studio è stato condotto su adulti di origine bianca, mentre il secondo studio è stato condotto su bambini e adolescenti di origine ebraica.

Tabella 2. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e la comparsa di sintomi extrapiramidali

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=36 pazienti ambulatoriali depressi ⁽⁸⁾	Bianca	Fluoxetina	5-HTTLPR	Effetti collaterali riportati dal paziente	Il genotipo S/S è associato ad un aumento delle probabilità di insonnia (OR 10,7, p=0,02) Il genotipo S/S è associato a un aumento dell'agitazione (OR 14,0, p=0,01).
N=74 bambini e adolescenti depressi ⁽⁹⁾	Ebrei	Citalopram	5-HTTLPR	Effetti collaterali riportati durante il colloquio con il medico. Suicidalità misurata mediante CDRS-R	Il genotipo S/S è associato a un rischio ridotto di agitazione emergente da trattamento (6,3 vs 32,8%, p=0,05).

Esistono però degli studi totalmente contrastanti rispetto a tali risultati, infatti vi è una ricerca che ha riscontrato una maggiore attività motoria notturna in soggetti con genotipo L/L⁽¹⁰⁾, mentre in un ulteriore studio non si sono riscontrate associazioni tra il genotipo 5-HTTLPR e i sintomi extrapiramidali⁽¹¹⁾.

Il polimorfismo STin2 non è stato esaminato a questo proposito.

Tabella 3. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e la comparsa di sintomi extrapiramidali

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=22 pazienti ambulatoriali depressi ⁽¹⁰⁾	Non specificata	Paroxetina e citalopram	5-HTTLPR	Attività motoria misurata con un test delle 24 ore actografo	Il genotipo 5-HTTLPR L/L è associato a un più alto livello di rumore notturno. attività ($p < 0,001$) e non tendenza significativa verso una maggiore punteggio di agitazione ($p=0,159$)
N=19 pazienti con EPS ⁽¹¹⁾	Europea	Varietà di SSRI	5-HTTLPR	Riferito dal medico casi di EPS in un database nazionale	Le frequenze degli alleli 5-HTTLPR non differiscono tra i casi di EPS e la popolazione generale o depressa.

Sono stati esaminati anche altri fenotipi neuropsichiatrici quali cefalea, tremore e ideazione suicidaria.

Uno studio ha rilevato un aumento del rischio di cefalea e tremore dopo l'aumento della dose per individui portatori dell'allele S⁽¹²⁾.

Tabella 4. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e la comparsa di cefalea e tremore

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=135 pazienti ambulatoriali depressi ⁽¹²⁾	96% estone	Escitalopram	5-HTTLPR, rs25531	Effetti collaterali valutati da TSES	I portatori dell'allele S hanno avuto una cefalea più grave dopo l'aumento della dose ($p=0,018$ corretto) e una tendenza verso una maggiore incidenza di tremore ($p < 0,05$ non corretto).

Gli SSRI negli Stati Uniti presentano una "black box" a causa di un possibile aumento dell'ideazione suicidaria in pazienti trattati con questi farmaci ma, nonostante ciò, esiste uno studio che non ha trovato alcuna associazioni significativa tra il genotipo 5-HTTLPR e un aumento dei pensieri suicidi⁽¹³⁾.

Tabella 5. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e peggioramento dell'ideazione suicidaria

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=409 adulti ambulatoriali depressi ⁽¹³⁾	Bianca	Escitalopram	5-HTTLPR, rs25531	Aumento delle fantasie suicide	Il genotipo 5-HTTLPR non è significativamente associato alle fantasie suicide.

In conclusione, per quanto riguarda gli eventi avversi neuropsichiatrici l'AIM è il fenotipo meglio studiato e mostra un aumento abbastanza consistente delle probabilità di comparsa di mania in soggetti portatori dell'allele 5-HTTLPR S, sebbene vi sia una significativa eterogeneità nella metodologia degli studi. Al contrario gli studi sull'AIM in relazione al polimorfismo STin2 sono stati negativi.

Le prove sono meno chiare per altri fenotipi neuropsichiatrici, molti dei quali sono stati esaminati solo in studi singoli e/o di piccole dimensioni.

2) Disfunzioni sessuali

La disfunzione sessuale è un ADR comune degli SSRI, ed è influenzata da fattori quali l'età, il sesso e la gravità della malattia ed è più frequente in coloro che assumono farmaci appartenenti a questa classe piuttosto che nelle persone in trattamento con antidepressivi di altro tipo, suggerendo un ruolo integrale della segnalazione della serotonina nello sviluppo di tale problematica.

Sono stati effettuati diversi studi che miravano a dimostrare un'associazione tra la disfunzione sessuale e i polimorfismi del gene SLC6A4, uno dei quali ha evidenziato che il genotipo 5-HTTLPR L/L era significativamente associato alla comparsa di tale ADR mentre il genotipo STin2 non era associato a disfunzioni sessuali⁽¹⁴⁾. Un risultato simile si è ottenuto in uno studio su pazienti portatori dell'allele 5-HTTLPR LA, tali persone avevano una probabilità significativamente maggiore di comparsa di un calo del desiderio sessuale⁽¹⁵⁾.

Tabella 6. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e disfunzione sessuale

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N= 115 pazienti ambulatoriali depressi ⁽¹⁴⁾	92% bianca 76% femminile	Vari SSRI	5-HTTLPR, STin2	Benessere sessuale valutato dal CSFQ	Genotipo 5-HTTLPR L/L associato ad un aumento delle probabilità di disfunzioni sessuali in greggio e le analisi aggiustate (OR grezzo 2,7 p=0,02, OR aggiustato 2,8 p=0.03) Il genotipo STin2 non è associato a disfunzioni sessuali (p=0,5).
N=85 anziani con disturbo d'ansia generalizzato ⁽¹⁵⁾	80% bianca	Escitalopram	5-HTTLPR, rs25531	Eventi avversi valutati con la Scala di valutazione degli effetti collaterali dell'UKU	I portatori di 5-HTTLPR LA avevano un rischio maggiore di diminuzione del desiderio sessuale (p<0,05).

Al contrario però, esiste uno studio effettuato su un campione più vasto di soggetti che non ha riscontrato nessuna associazione tra il genotipo 5-HTTLPR e la disfunzione sessuale⁽¹⁶⁾. Va considerato il fatto che in questa analisi la frequenza di tale ADR era bassa.

Tabella 7. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e disfunzione sessuale

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=494 pazienti ambulatoriali depressi ⁽¹⁶⁾	Principalmente bianca 64% femminile	Escitalopram o nortriptilina	5-HTTLPR	Disfunzione sessuale e sintomi depressivi valutati mediante MADRS, ASEC, UKU Side Effect Rating Scale e SFQ	Non è stata rilevata alcuna associazione tra il genotipo 5-HTTLPR e la disfunzione sessuale (p=0,945).

L'orgasmo ritardato è una delle disfunzioni sessuali che possono comparire con l'utilizzo di SSRI, per questo motivo sono state effettuate delle analisi che valutavano l'efficacia di tali farmaci per il trattamento dell'eiaculazione precoce. I due studi hanno riportato risultati contrastanti: uno ha dimostrato che esiste un'associazione tra l'allele H-TTLPR S e un ritardo nell'orgasmo⁽¹⁷⁾ mentre il secondo non ha riscontrato alcuna variazione nel tempo di latenza dell'eiaculazione⁽¹⁸⁾.

Tabella 8. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e ritardo nell'eiaculazione

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=69 pazienti ambulatoriali con eiaculazione precoce ⁽¹⁷⁾	Turca caucasica	Paroxetina	5-HTTLPR	Aumento del tempo di latenza dell'eiaculazione intravaginale di 2 volte rispetto all'inizio	L'allele 5-HTTLPR S è più comune nei soggetti responder
N=54 uomini con eiaculazione precoce permanente ⁽¹⁸⁾	Principalmente caucasici Olandesi	Paroxetina	5-HTTLPR	Modifica del tempo di latenza dell'eiaculazione intravaginale	Il genotipo 5-HTTLPR non è associato ad un aumento di latenza dell'eiaculazione intravaginale (p=0,83)

Come si può notare i risultati di queste analisi sono fortemente contrastanti fra di loro, ma ciò non sorprende in quanto il funzionamento sessuale è influenzato da molteplici fattori ed è quindi difficile valutare in maniera completa tutto ciò che può avere un peso sulla sfera sessuale, uno dei quali risulta essere l'utilizzo di contraccettivi orali ed il sesso stesso degli individui, infatti le disfunzioni sessuali si manifestano in modo diverso tra uomini e donne. Inoltre, bisogna considerare che la depressione stessa può portare ad un calo della libido e ciò si può notare dal fatto che il funzionamento sessuale può migliorare con la risoluzione dei sintomi depressivi.

Tutto ciò dimostra come l'analisi di una problematica del genere dovrebbe essere effettuata innanzitutto dividendo gli studi per sesso e considerando altri fattori clinici e genetici degli individui.

3) Eventi avversi gastrointestinali

La serotonina è un trasduttore di segnale chiave nel tratto gastrointestinale, essa infatti interagisce con i propri recettori presenti nell'intestino, influenzando la secrezione e i riflessi peristaltici che, se esagerati, possono manifestarsi con nausea, vomito e diarrea. In effetti risultano essere proprio questi gli ADR più comuni che si manifestano con l'inizio della terapia con SSRI, ciò potrebbe far pensare che i soggetti con genotipi SLC6A4 a bassa espressione siano maggiormente a rischio di questi effetti collaterali.

A tal proposito esiste uno studio che ha dimostrato come l'allele 5HTTLPR LA abbia un effetto protettivo nei confronti della comparsa di eventi gastrointestinali, mentre tale analisi non ha riportato alcuna associazione con l'allele STin2⁽¹⁹⁾.

Tabella 9. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e eventi avversi gastrointestinali

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=100 pazienti psichiatrici ricoverati ⁽¹⁹⁾	Bianca	Varietà di SSRI	5-HTTLPR, rs25531, STin2	Eventi avversi valutati da DOTES	I portatori dell'allele 5-HTTLPR LA avevano effetti collaterali gastrointestinali significativamente inferiori (p=0,0005)

Altri due studi si sono concentrati esclusivamente sulla comparsa di diarrea: uno ha dimostrato che i portatori dell'allele 5-HTTLPR S sono due volte più a rischio di manifestarla rispetto a coloro che presentano un genotipo ad alta espressione⁽²⁰⁾; il secondo studio, invece, non ha riscontrato tale relazione⁽²¹⁾.

Tabella 10. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e diarrea

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=261 pazienti ambulatoriali depressi ⁽²⁰⁾	78.5% bianco; 10.5% Africano Americano; 5% asiatico	Sertralina	5-HTTLPR	Valutazione clinica di eventi avversi	Genotipo 5-HTTLPR associato a incidenza di diarrea (p=0,043)
N=85 pazienti anziani con disturbo d'ansia generalizzato ⁽²¹⁾	80% bianca	Escitalopram	5-HTTLPR, rs25531	Eventi avversi valutati da UKU Effetto collaterale Scala di valutazione	Nessuna associazione tra 5-HTTLPR genotipo e incidenza di diarrea

La comparsa della nausea è stata esaminata in tre studi su popolazioni giapponesi. Di tali analisi, due hanno dimostrato un'associazione positiva tra il genotipo 5-HTTLPR S/S e l'aumento del rischio di nausea, mentre non ha rilevato alcuna associazione con il genotipo STin2^(22,23).

D'altra parte, i ricercatori non sono riusciti a dimostrare un'associazione tra il genotipo 5- HTTLPR e la nausea nel terzo studio, il quale era piccolo (n=100) e con una bassa incidenza di tale ADR⁽²⁴⁾.

Tabella 11. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e nausea

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=66 pazienti ambulatoriali depressi ⁽²²⁾	Giapponese	Fluvoxamina	5HTTLPR, STin2	Gravità degli effetti collaterali (nausea) valutata da UKU	Genotipo 5-HTTLPR S/S non significativamente associato a incidenza di nausea (p=0,095) Genotipo STin2 12/12 non significativamente associato all'incidenza di nausea (p=0,51)
N=81 pazienti ambulatoriali con disturbo depressivo o d'ansia generalizzato ⁽²³⁾	Giapponese	Paroxetina	5-HTTLPR	Nausea valutata da Scala di valutazione degli effetti collaterali dell'UKU	5-HTTLPR S/S genotipo non significativamente associato a incidenza di nausea (p=0,126)
N=100 pazienti ambulatoriali depressi ⁽²⁴⁾	Giapponese	Paroxetina (n=51) o fluvoxamina (n=49)	5-HTTLPR	Valutazione clinica di lieve entità o effetti collaterali gravi	Nessuna associazione tra il genotipo 5-HTTLPR e l'incidenza di nausea severa (p=1,0)

Nel complesso, l'evidenza dimostra che vi è un'associazione tra l'allele 5- HTTLPR S e l'aumento del rischio di ADR gastrointestinali, e ciò risulta essere coerente con la conoscenza della funzione fisiologica della serotonina nell'intestino.

4) Variazioni di peso

La 5-HT contribuisce alla regolazione del peso corporeo attraverso la modulazione dell'assunzione di cibo. Di conseguenza, si può pensare che i soggetti con genotipi SLC6A4 a bassa espressione siano maggiormente predisposti alla perdita di peso dopo l'assunzione di SSRI, a causa della maggiore saturazione del trasportatore.

Due studi hanno esaminato questo ADR ottenendo dei risultati contrastanti, in quanto il primo studio ha rilevato che i soggetti 5-HTTLPR S/S avevano una maggiore diminuzione di peso durante la monoterapia con sertralina⁽²⁵⁾. L'altro studio non ha trovato alcuna associazione tra 5-HTTLPR e aumento di peso superiore a 4 kg in pazienti trattati con diversi antidepressivi (monoterapia con SSRI nel 45%)⁽²⁶⁾.

Tabella 12. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e aumento di peso

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=261 pazienti ambulatoriali depressi ⁽²⁵⁾	78,5% bianca 10,5% afro-americana 5% asiatica	Sertralina	5-HTTLPR	Valutazione clinica di eventi avversi	Genotipo 5-HTTLPR associato al grado di perdita di peso (p=0,047) con S/S che ha subito la perdita più grave
N=165 pazienti depressi ⁽²⁶⁾	Danese	Varietà di antidepressivi (SSRI monoterapia 45%)	5-HTTLPR	Aumento di peso di più di 4 kg su 4-6 settimane di trattamento	Genotipo 5-HTTLPR non associato all'aumento di peso (p=0,679)

5) Sanguinamento

La serotonina è un mediatore dell'aggregazione piastrinica, infatti il trasportatore SERT è presente anche a livello dei trombociti. Una variazione nella quantità di tale proteina può determinare una modifica nella velocità di saturazione da parte degli SSRI, andando così ad influenzare il rischio di sanguinamento.

Sono stati condotti due studi riguardanti tale evento ed uno solo ha messo in evidenza un variazione nel tempo di coagulazione e nella PFA (funzionalità piastrinica) in pazienti portatori di almeno un allele 5-HTTLPR a bassa espressione (LG o S), mentre i portatori del genotipo LA /LA non hanno visto alcun cambiamento dopo l'inizio del trattamento⁽²⁷⁾.

Tabella 13. Relazione tra polimorfismi del gene SLC6A4 e rischio di sanguinamento

<u>Dimensione del campione</u>	<u>Etnia</u>	<u>Trattamento</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>	<u>Associazione</u>
N=18 pazienti ambulatoriali depressi ⁽²⁷⁾	Non specificato	Paroxetina	5-HTTLPR, rs25531	Tempo di coagulazione, PFA-ADP, PFA-epinefrina	Maggiori variazioni nel tempo di coagulazione e nella PFA nei soggetti con almeno 1 allele a bassa espressione (LG o S)
N=43 pazienti ambulatoriali con varie indicazioni	Bianca	Paroxetina	5-HTTLPR	PFA (utilizzando collagene e epinefrina come agonisti): spontaneo sanguinamento ed ecchimosi valutate tramite questionario	Nessuna associazione significativa di 5-HTTLPR e PFA o emorragia spontanea o livido

Questi risultati discordanti possono essere dovuti a differenze negli agonisti utilizzati nei test PFA: nel primo studio sono stati utilizzati collagene ed adrenalina come agonisti, mentre nel secondo studio ADP e adrenalina.

4.2 – POLIMORFISMI E TASSO DI RISPOSTA/REMISSIONE

La presenza di polimorfismi del gene SLC6A4 può modulare, non solo la comparsa di ADR ma anche una diversità nella risposta (intesa come miglioramento significativo dei sintomi) e nella remissione (scomparsa completa della sintomatologia) della malattia durante il trattamento con SSRI.

Nel 2020 è stato pubblicato un articolo dal titolo *“Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder”* (15) in cui sono stati raggruppati i dati riguardanti tali aspetti.

In un totale di 38 studi che hanno coinvolto 6644 partecipanti è stata esaminata l'associazione genetica tra il polimorfismo 5-HTTLPR e il tasso di risposta nei pazienti con MDD.

È stato riscontrato che l'allele L era significativamente associato a un tasso di risposta più elevato nei pazienti in terapia con antidepressivi. Nello specifico, in 12 di tali studi effettuati su persone di etnia caucasica in trattamento esclusivo con SSRI, i portatori del genotipo LL/LS o LL rispetto a SS avevano maggiori probabilità di rispondere ai farmaci.

Tabella 14. Associazione tra i polimorfismi del gene SLC6A4 e tasso di risposta nei caucasici

<u>Trattamento</u>	<u>Polimorfismi</u>	<u>Numero di studi</u>	<u>OR</u>
SSRI	LL/LS vs. SS	12	1,71
	LL vs. SS	12	1,94

OR = Odds Ratio (rapporto tra la frequenza con la quale un evento si verifica in un gruppo di pazienti e la frequenza con la quale lo stesso evento si verifica in un gruppo di pazienti di controllo: OR>1 può esserci associazione; OR<1 esclude l'associazione).

Un totale di 25 studi che comprendevano 5504 partecipanti si sono concentrati esclusivamente sulla relazione tra i polimorfismi del gene 5-HTTLPR e il tasso di remissione.

È emerso che vi è effettivamente un'associazione tra la remissione e i portatori del genotipo ad alta espressione. In particolare, i portatori del genotipo LL/LS o LL presentavano un tasso di remissione più elevato rispetto a coloro che presentavano il genotipo SS.

Tabella 15. Associazione tra i polimorfismi del gene SLC6A4 e tasso di remissione nei caucasici

<u>Trattamento</u>	<u>Polimorfismi</u>	<u>Numero di studi</u>	<u>OR</u>
SSRI	LL/LS vs. SS	12	1,39
		5	0,88
	LL vs. SS	12	1,53
		4	1,66

5. CONCLUSIONI

Dalle meta-analisi che sono state prese in considerazione negli articoli precedentemente citati risulta evidente come la variabilità nella risposta agli antidepressivi possa dipendere dall'etnia. In particolare, è stato riscontrato che vi è una diversità piuttosto rilevante tra le popolazioni bianche e le popolazioni asiatiche.

Nei caucasici che usano solo SSRI, l'allele L è associato a un tasso di risposta e di remissione più elevato. Negli asiatici non sono state osservate associazioni significative per quanto riguarda la risposta o la remissione nei sottogruppi di SSRI. Ciò potrebbe essere dovuto alla discrepanza della frequenza dell'allele L in queste due popolazioni. Nella maggior parte degli studi sui caucasici, la frequenza dell'allele L variava dal 50 al 70%. Negli studi sugli asiatici, invece, risultava essere inferiore al 30%, il che potrebbe indebolire l'associazione tra polimorfismo genetico, risposta agli antidepressivi e comparsa di ADR (15).

Un altro aspetto da considerare per quanto riguarda la variabilità nella risposta e negli effetti collaterali riguarda la mancanza di una corretta genotipizzazione degli alleli in tutti gli studi. Un'evidenza di ciò è data dall'inclusione o dall'esclusione nelle analisi del genotipo rs25531, che suddivide gli alleli L in L_A o L_G. È stato dimostrato che l'allele L_A conferisce maggiore espressione e attività rispetto agli alleli L_G. Se vi è un'effettiva differenza da un punto di vista funzionale di questi due alleli, gli studi in cui rs25531 non è stato genotipizzato hanno un gran numero di alleli funzionalmente classificati in modo errato, diluendo qualsiasi potenziale associazione. Ciò è evidenziato dal fatto che sono effettivamente state osservate associazioni più positive in studi che hanno considerato il genotipo rs25531 (14).

Esistono anche delle altre variabili genetiche che potrebbero contribuire alla variabilità nella risposta agli antidepressivi. Recentemente, è stato descritto il polimorfismo aggiuntivo rs25532 che modula l'espressione genica in concerto con 5-HTTLPR e rs25531, ma che finora non è stato genotipizzato negli studi sulla risposta degli SSRI (14).

Va anche considerato il fatto che l'impatto clinico di un singolo locus sembra essere modesto, poiché si stima che i polimorfismi del gene SLC6A4 spieghino solo il 3,2% della varianza nella risposta agli antidepressivi. In effetti, nello sviluppo della depressione e nella sensibilità a tali farmaci sono coinvolti più geni, tra cui quelli che codificano per il TPH (triptofano idrossilasi), per le MAOA (le monoammino ossidasi che degradano preferenzialmente la serotonina), e per 5-HT₁ (uno dei recettori della 5-HT). Alcuni studi hanno suggerito potenziali associazioni tra polimorfismi in questi geni e la risposta agli antidepressivi, tra cui il polimorfismo rs1800532 in TPH, l'rs6295 in 5-HT₁ e una ripetizione a numero variabile in tandem in MAOA. Pertanto, potrebbe essere necessario un sistema poligenico che coinvolga i polimorfismi funzionali di più geni candidati nel predire la risposta agli antidepressivi (15).

Anche la concomitante somministrazione di altri farmaci potrebbe avere un impatto sulla risposta agli AD, in particolare le benzodiazepine sono solitamente prescritte insieme agli antidepressivi nei

pazienti depressi per trattare l'insonnia. Alcune evidenze potrebbero portare a pensare che la terapia antidepressiva combinata con le benzodiazepine è più efficace dei soli antidepressivi nel migliorare la gravità della depressione, la risposta e la remissione nella depressione nella fase iniziale (4 settimane), ma non nella fase acuta (5-12 settimane). Però, non è ancora chiaro se effettivamente l'utilizzo di tali ansiolitici modifichi l'associazione tra 5HTTLPR e risposta a tali farmaci (15).

È stato riscontrato infine che anche la percentuale di donne aveva un'influenza sull'associazione di 5-HTTLPR con il tasso di remissione nei caucasici che utilizzavano solo SSRI. In particolare, i portatori del genotipo LL/LS hanno tassi di remissione più elevati con l'aumento della percentuale di donne (15).

In conclusione, i dati di cui finora si è in possesso confermano che vi è un'effettiva relazione tra l'allele S e un aumento della probabilità di manifestare eventi avversi. In particolare, i dati più rilevanti riguardano la comparsa di AIM e effetti collaterali che coinvolgono il sistema gastrointestinale. È stata confermata anche l'esistenza di un'associazione positiva tra i genotipi LL o LL/LS e i tassi di risposta e remissione (14)(15).

BIBLIOGRAFIA

1. Chand SP, Arif H. Depression. StatPearls [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2023 Apr 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
2. Ayres JL. Intellectual disability (Intellectual developmental disorder). The 5-Minute Clinical Consult Standard 2016: Twenty Fourth Edition. 2015.
3. Bamalan OA, Moore MJ, Khalili Y Al. Physiology, Serotonin. StatPearls [Internet]. 2022 Jul 9 [cited 2023 Apr 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
4. Bakshi A, Tadi P. Biochemistry, Serotonin. StatPearls [Internet]. 2022 Oct 5 [cited 2023 Apr 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>
5. Koopman N, Katsavelis D, Ten Hove AS, Brul S, de Jonge WJ, Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Apr 19];22(17). Available from: </pmc/articles/PMC8431144/>
6. Ogata N, de Souza Dantas LM, Crowell-Davis SL. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Vet Psychopharmacol* [Internet]. 2023 Feb 12 [cited 2023 Apr 23];103–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
7. Lemke Thomas L., Roche Victoria F., Zito William S., Williams, David A. *foye's l'essenziale: principi di chimica farmaceutica. italiana. piccin* ; 2017. 162–185 p.
8. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Apr 26];13(3):387. Available from: </pmc/articles/PMC8395812/>
9. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 26];16:663. Available from: </pmc/articles/PMC7386802/>
10. Paredes S, Cantillo S, Candido KD, Knezevic NN. An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2023 May 2];20(22). Available from: </pmc/articles/PMC6888666/>
11. van Galen KA, ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 May 4];22(7). Available from: </pmc/articles/PMC8243944/>
12. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 May 4];13(10). Available from: </pmc/articles/PMC8538349/>
13. Mendonça MS, Mangiavacchi PM, Rios ÁFL. Genetics and epigenetics of the SLC6A4 gene in depression. In: *The Neuroscience of Depression: Genetics, Cell Biology, Neurology, Behavior, and Diet*. Elsevier; 2021. p. 37–45.
14. Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. Vol. 37, *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2017. p. 1089–104.

15. Ren F, Ma Y, Zhu X, Guo R, Wang J, He L. Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. Vol. 273, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2020. p. 254–64.
16. Walker EP, Tadi P. Neuroanatomy, Nucleus Raphe. StatPearls [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Jun 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544359/>