

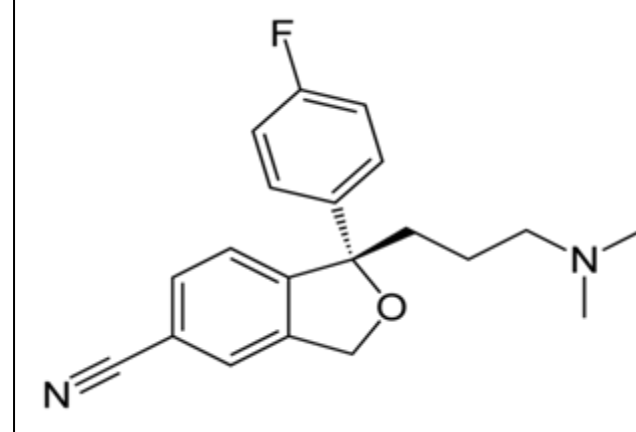
Polimorfismi nei geni del Citocromo P450 e risposta al trattamento con escitalopram in pazienti geriatriche con depressione maggiore.

D. Seripa¹, G.H. Paroni¹, G. D'Onofrio¹, A. Pilotto², S. Bazzano^{1,3}, C. Gravina¹, M. Urbano¹, A.P. Gallo⁴, L. Di Mauro⁴, A. Padovani², A. Pilotto^{1,3}.

¹Unità Operativa di Geriatria & Laboratorio di Gerontologia-Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ²Centro per i Disordini Neurodegenerativi, Unità di Neurologia, Università di Brescia; ³Unità Operativa di Geriatria, Azienda ULSS 16 Padova, Ospedale S. Antonio, Padova; ⁴Laboratorio di Chimica Clinica, Dipartimento di Patologia Clinica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG).

INTRODUZIONE

L'escitalopram è attualmente l'inibitore selettivo del riassorbimento della serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor - SSRI) più comunemente usato per il trattamento della depressione maggiore (major depressive disorder - MDD). L'Escitalopram è una molecola attiva che viene inattivata dai Citocromi P450 (CYP) 3A4, 2D6 e 2C19. Tutti questi geni contengono polimorfismi funzionali che possono influenzare in modo drammatico l'attività enzimatica.



SCOPO DELLO STUDIO

Valutare la relazione tra i polimorfismi nei geni CYP3A4 (7q21.1), 2D6 (22q13.1) e 2C19 (10q24) e la risposta al trattamento con escitalopram (10 mg/die) in pazienti geriatriche con depressione maggiore.

METODI

Criteria di inclusione

- Etnia caucasica;
- Età ≥ 65 anni;
- Diagnosi clinica di MDD in accordo con i criteri del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision" (DSM-IV-TR);
- Punteggio Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 15, poiché l'uso della Geriatric Depression Scale, 15-item (GDS-15) è stato validato solo per questo intervallo di valori del punteggio MMSE (McGivney et al., 1994);
- Consenso informato alla ricerca.

Criteria di esclusione

- Rifiuto a far parte dello studio o a firmare il consenso informato;
- Attuale o recente (ultimo anno) trattamento con SSRI o con antidepressivi;
- Presenza di comorbidità psichiatriche significative in accordo con i criteri DSM-IV-TR;
- Punteggio MMSE < 15.
- In particolare sono stati esclusi pazienti con:
 - storia pregressa conosciuta o sospetta di demenza secondaria dovuta all'uso di sostanze psicoattive;
 - diagnosi clinica di possibile/probabile demenza di Alzheimer in accordo ai criteri del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria;
 - diagnosi clinica di demenza vascolare o altre malattie dementigene in accordo con l'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 9th revision, Clinical Modifications (ICD-9-CM) (World Health Organization, <http://www.who.int>).

Caratteristiche dei pazienti

	R (n = 24)		NR (n = 61)		p	Tutti (n = 85)	
Baseline							
Età (anni)	76.63	6.67 (65-92)	75.59	5.95 (65-90)	0.218	76.38	6.47 (65-92)
Sesso (M/F), Uomini (%)	7/17	(30.77)	17/44	(27.27)	0.636	13/20	(28.26)
Terapie concomitanti	2.84	2.72 (0-13)	2.90	2.79 (0-11)	0.893	2.86	2.74 (0-13)
GDS-15	8.79	2.03 (5 - 13)	10.39	3.01 (6 - 15)	<0.001	9.27	2.47 (5 - 15)
HAM-D 21	19.35	5.15 (7-26)	21.89	5.93 (10-27)	<0.001	20.11	5.50 (7-27)
Follow-up							
GDS-15	5.83	1.49 (1-7)	8.35	2.55 (5-15)	<0.001	6.59	2.20 (1-15)
HAM-D 21	7.79	1.73 (3-13)	17.43	6.26 (8-26)	<0.001	10.68	5.75 (3-26)

Analisi genetica

- 85 pazienti consecutivi con diagnosi di depressione maggiore DMS-IV TR reclutati presso l'U.O.C. di geriatria del nostro istituto.
- La risposta alla terapia è stata definita come una riduzione ≥ 50% del punteggio osservato alla scala di Hamilton (HAM-D 21) al follow-up (Alexopoulos et al., 2008).
- L'analisi genetica è stata effettuata su piattaforma automatizzata Infinity (Autogenomics, Inc. Vista, CA, USA) con I relativi kit in accordo alle indicazioni del fornitore.

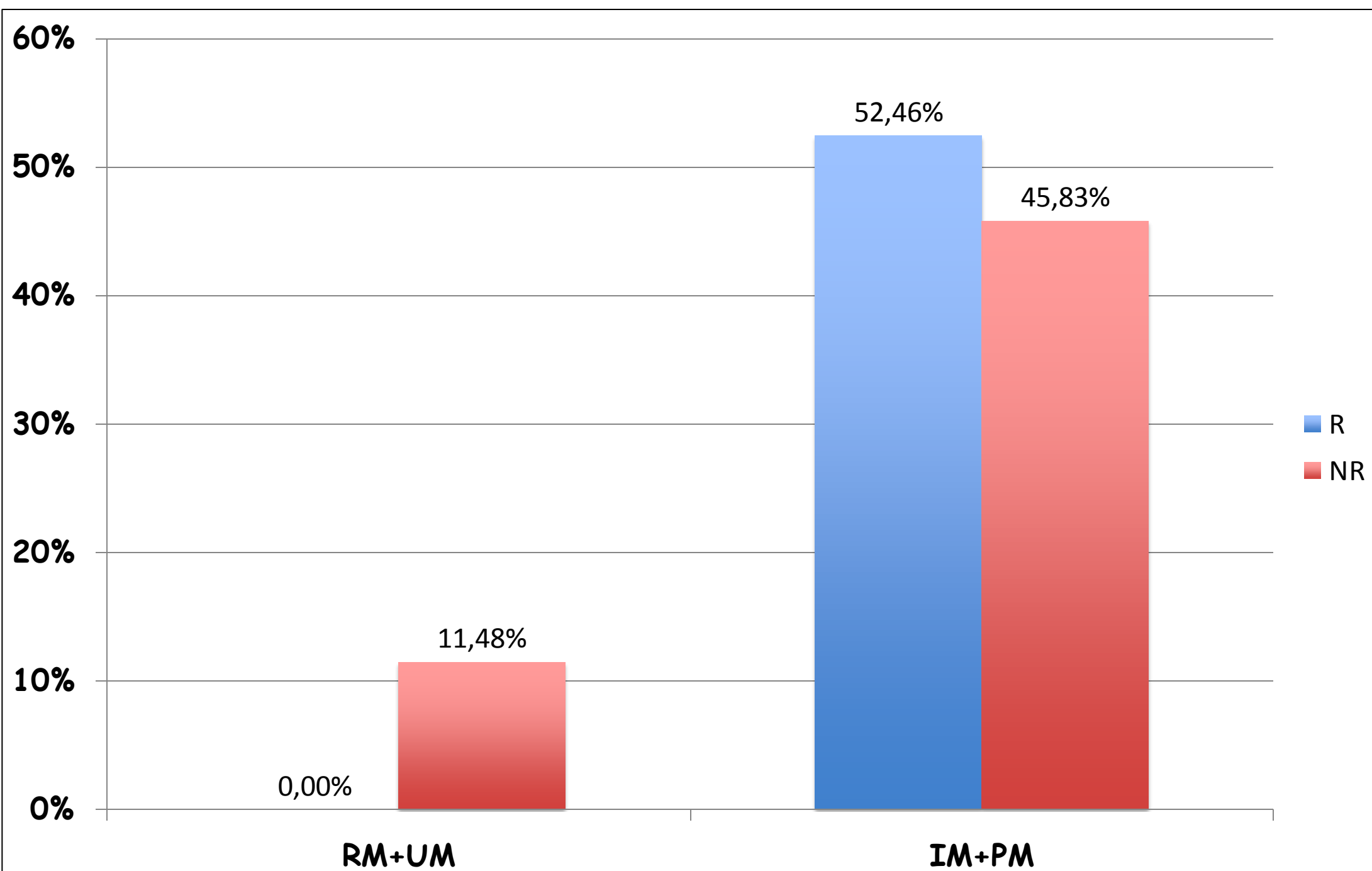
Polimorfismi del gene CYP3A4

Posizione sul cromosoma	SNP	DNA	Proteina	Allele CYP3A4	Attività enzimatica In vivo	Assegnata	Identificato in questo studio
99,382,096	rs2740574	A ⁻³⁹² →G	-	*1B	-	↓	No
99,365,983	rs55785340	T ^{15,713} →C	Ser ²²² →Pro	*2	-	↓	No
99,358,524	rs4986910	T ^{23,171} →C	Met ⁴⁴⁵ →Thr	*3	-	↓	No
99,359,800	rs12721629	C ^{21,896} →T	Leu ³⁷³ →Phe	*12	Decreased	↓	No
99,366,081	rs4987161	T ^{15,615} →C	Phe ¹⁸⁹ →Ser	*17	Decreased	↓	No

Polimorfismi del gene CYP2D6

Posizione sul cromosoma	SNP	DNA	Proteina	Allele CYP2D6	Attività enzimatica In vivo	Assegnata	Identificato in questo studio
40,853,749	rs28371725	G ^{2,988} →A	Splicing defect	*41	Decreased	↓	Yes (R,NR)
40,853,802	rs5030867	A ^{2,935} →C	His ³²⁴ →Pro	*7	None	↓	No
40,853,887	rs16947	C ^{2,850} →T	Arg ²⁹⁶ →Cys	*2	Normal	↔	Yes (R,NR)
40,854,120	rs5030656	2,615-2,617delAAG	Lys ²⁸¹ del	*9	Decreased	↓	Yes (R)
40,854,188	rs3574268	2,549delA	259 Frameshift	*3	None	↓	Yes (R,NR)
40,854,891	rs3892097	G ^{1,846} →A	Splicing defect	*4	None	↓	Yes (R,NR)
40,854,979	rs5030865	G ^{1,758} →T	Gly ¹⁶⁹ →STOP	*8	None	↓	No
40,854,979	rs5030865	G ^{1,758} →A	Gly ¹⁶⁹ →Arg	*14	None	↓	No
40,855,030	rs5030655	1,707delT	118 Frameshift	*6	None	↓	Yes (R,NR)
40,855,078	rs61736512	G ^{1,659} →A	Val ¹³⁶ →Met	*29	Decreased	↓	Yes (R)
40,855,716	rs28371706	C ^{1,023} →T	Thr ¹⁰⁷ →Ile	*17	Decreased	↓	No
40,856,614	rs5030862	G ^{1,24} →A	Gly ⁴² →Arg	*12	None	↓	No
40,856,638	rs1065852	C ¹⁰⁰ →T	Pro ³⁴ →Ser	*10	Decreased	↓	Yes (R,NR)
40,858,326	rs1080985	C ⁻¹⁵⁸⁴ →G	--	*2A	Normal	↔	Yes (R,NR)
22q13.1	--	Gene duplication	--	*1XN	Increased	↑	Yes (R,NR)
22q13.1	--	Gene deletion	--	*5	None	↓	Yes (R)

RISULTATI



A 6 mesi di follow-up 24 pazienti mostravano una risposta (Responders) al trattamento con escitalopram mentre 61 pazienti erano indifferenti al trattamento (non-Responders). Tutti i pazienti erano wild-type per il gene CYP3A4, mentre sono state identificate diverse varianti del gene CYP2D6. Assumendo come riferimento i pazienti portatori di varianti CYP2D6 associate ad un metabolismo normale, confrontando pazienti Responders e non-Responders non è stata osservata nessuna differenza nella distribuzione delle varianti CYP2D6 associate ad un metabolismo enzimatico rapido (RM) o ultrarapido (UM) (45.83% vs 52.46%; p = 0.328) o ad un metabolismo di velocità intermedia (IM) o lenta (PM) (11.48% vs 0%; p = 0.079). È importante comunque notare che le varianti associate ad un metabolismo enzimatico veloce risultano presenti solo nei pazienti non-Responders.

CONCLUSIONI

In attesa di completare lo studio con l'analisi dei polimorfismi del CYP2C19 questi risultati preliminari, se confermati, suggeriscono che l'assenza di un particolare tipo di mutazioni nel gene CYP2D6 può essere utile per identificare pazienti con depressione maggiore che mostrano una differente risposta alla terapia con escitalopram.