

Polimorfizm ins/del genu 5-HTT oraz T102C genu 5-HTR2A a efekt terapii nortryptyliną i escitalopramem u pacjentów z depresją

Association between polymorphisms of ins/del in the 5-HTT gene and T102C in the 5HTR2A gene and the drug response for escitalopram and nortriptyline in depressed patients

Aleksandra Rajewska-Rager¹, Monika Dmitrzak-Węglarz²,
Paweł Kapelski¹, Maria Skibińska², Magdalena
Kaczmarekiewicz-Fass¹, Joanna Hauser^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

² Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

Summary

Aim. The role of the Serotonin receptor 5HT2A and Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphisms was suggested in the pathogenesis of depression and the therapeutic response to serotonergic drugs. The aim of this study was to find a possible association between polymorphisms of ins/del in the 5-HTT gene and T102C in the 5HTR2A gene and drug response for escitalopram and nortriptyline in depressed patients.

Method. We analysed 90 patients (21 male and 69 females), in the age range 19-68 years, suffering from depressive disorder of at least moderate severity meeting the research criteria of ICD-10 and DSM-IV for major depression. All patients were part of the GENDEP study and were given the written consent for the study. The project was accepted by the local ethics committee. The subjects were randomized to one of the 2 different treatment regimes: 1) patients who received the serotonergic drug - escitalopram (n=51) with a specified dose range of 10-20 mg/day. 2) patients treated by a noradrenergic drug – nortriptyline (n=39) with the dose range of 75-150mg/day. The efficacy of treatment was defined by a reduction $\geq 50\%$ of the total score of the Hamilton scale in the 8th week of treatment. Genotypes for polymorphisms of the ins/del 5-HTT gene and T102C 5HTR2A gene were established by the PCR-RFLP method in the Laboratory of Psychiatric Genetics of the Psychiatric Clinic. Statistical analysis was performed with Statistica version 7.1.

Results. The results of the pharmacogenetic analysis, showed no association between the effects of serotonergic (escitalopram) or noradrenergic (noradrenaline) therapy and the genotypes or alleles polymorphisms of the 5HTT and 5HTR2A genes.

Słowa kluczowe: depresja, genetyka, skuteczność leczenia

Key words: depression, genetics, drug response

Wstęp

Coraz częstsze występowanie depresji oraz fakt, że jej leczenie nadal obarczone jest dużym odsetkiem niepowodzeń skłania badaczy do poszukiwania czynników predykcyjnych oceniających możliwość efektu terapeutycznego danego leku. W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się badania farmakogenetyczne analizujące związek pomiędzy czynnikami genetycznymi a wynikiem leczenia określonym lekiem przeciwdepresyjnym [1]. Układ serotonergiczny nie tylko odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób afektywnych, ale i wiąże się z mechanizmem działania wielu leków przeciwdepresyjnych. Spośród genów kandydujących związanych z układem serotonergicznym, w badaniach farmakogenetycznych szczególnie istotne wydają się geny kodujące receptory serotoninowe (5-HT1–5-HT6) oraz transporter serotoniny (5-HTT).

Aby wyodrębnić geny kandydujące, które mogą być związane z odpowiedzią na leczenie, niezbędna jest analiza farmakologicznego mechanizmu działania leków. Transporter serotoniny (5-HTT) odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych – inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), gdyż odpowiedzialny jest za wychwyt zwrotny serotoniny z przestrzeni synaptycznej [2]. Zbudowany jest on z 630 aminokwasów i należy do błonowych transporterów Na^+/Cl^- zależnych [3]. Gen kodujący transporter serotoniny (SERT) zlokalizowano w chromosomie 17 (17q11.1-17q12) [4]. Na podstawie badań określono kilka typów polimorfizmu genu SERT, jednak najczęściej badany jest polimorfizm insercyjno-delecyjny polegający na dodaniu lub utracie fragmentu genu w promotorze tego genu (ang. serotonin transporter linked polymorphic region 5-HTTLPR). W zależności od długości fragmentu tego genu, można wyróżnić allel krótki (allel s), charakteryzujący się sekwencją < 44 par zasad, oraz allel długi (allel l) > 44 par zasad. Wyniki prac ostatnich lat wykazują związek polimorfizmu 5-HTTLPR z efektem leczenia poszczególnymi lekami przeciwdepresyjnymi. Badacze wskazują na statystycznie częstsze występowanie homozygot l/l oraz heterozygot l/s u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi grupy SSRI: fluwoksaminą [5] i paroksetyną [6], oraz częstsze występowanie allelu s związane z gorszą odpowiedzią na te leki [7]. Pollock i wsp. [8], w grupie pacjentów otrzymujących paroksetynę lub nortryptylinę, stwierdzili zależność pomiędzy występowaniem genotypu l/l a szybszą odpowiedzią na leczenie u osób otrzymujących paroksetynę. Podobnej zależności nie zaobserwowali u pacjentów leczonych nortryptyliną. Takie wyniki są sprzeczne z rezultatami wcześniejszych badań, zaprezentowanymi przez Younga i wsp. [9], wykazującymi asocjacje pomiędzy genotypem l/l a dobrą odpowiedzią na lek trójpierścieniowy – nortryptylinę. Jednak wiele późniejszych badań potwierdziło asocjacje pomiędzy występowaniem genotypu l/l a dobrą odpowiedzią na leczenie sertralina [10], paroksetyną [11] oraz fluoksetyną [12]. Warto zaznaczyć, że badacze azjatyccy nie wykazali w swoich badaniach podobnej zależności. Badacze koreańscy wykazali korelacje pomiędzy genotypem s/s a pozytywną odpowiedzią na leczenie fluoksetyną i paroksetyną [13], natomiast badacze japońscy zaobserwowali związek genotypu s/s z fluwoksaminą [14].

Receptor serotoniny 2A (5-HT2A) znajduje się głównie w korze, hipokampie, prądkowi i rdzeniu kręgowym [15]. Zbudowany jest z 471 aminokwasów [16], podobnie

jak pozostałe receptory 5-HT₂ (receptor 2 B i 2C) aktywuje fosfolipazę C poprzez białka G i prowadzi do akumulacji fosforanów inozytolu i jonów wapnia. Gen kodujący receptor 5-HT_{2A} znajduje się na chromosomie 13 (13q14-21) i zawiera 3 eksony i 2 introny [17]. W genie tym stwierdzono kilka polimorfizmów, jednak najczęściej badany w chorobach afektywnych jest polimorfizm w eksonie 1, polegający na substytucji cytozyny tyminą w 102 pozycji (allele 102C/102T), który uwzględniono w niniejszej pracy. Substytucja 102 T/C nie prowadzi do zmiany aminokwasu, ale jest sprzężona z substytucją G/A w pozycji -1438 promotora genu, która mogłaby mieć znaczenie funkcjonalne. Z receptorem 5-HT_{2A} często wiąże się mechanizm występowania objawów niepożądanych w przebiegu leczenia farmakologicznego depresji (np. zaburzenia snu, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zaburzenia seksualne) [18]. Murphy i wsp. [19] opisali związek polimorfizmu 102T/C genu 5-HT_{2A} z występowaniem objawów ubocznych w czasie stosowania paroksetyny. Zaobserwowano, że u osób charakteryzujących się genotypem C/C częściej występowały objawy uboczne, tj. dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Uwzględnienie w niniejszej pracy polimorficznych wariantów genu 5-HT_{2A} wydaje się zasadne, gdyż mogą być związane z efektem leczenia farmakologicznego depresji.

Material

Badaną grupę stanowiło 90 niespokrewnionych pacjentów (21 mężczyzn i 69 kobiet) w wieku 19–68 lat (średnia wieku = 38 lat, SD = 12), z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej umiarkowanego i ciężkiego stopnia, spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV i ICD-10. Weryfikacje rozpoznania, stan psychiczny i przebieg choroby oceniano na podstawie ustrukturalizowanego wywiadu SCAN. Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej z terenu Wielkopolski. Pacjentów rekrutowano z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu oraz z poradni zdrowia psychicznego z województwa wielkopolskiego. Wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu farmakogenomicznym leków przeciwdepresyjnych GENDEP (Genome-based Therapeutic Drugs for Depression) i udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu. Projekt badania uzyskał akceptację Terenowej Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Metoda

U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania (tydzień 0) przeprowadzono weryfikację rozpoznania za pomocą strukturalizowanego wywiadu psychiatrycznego SCAN. Następnie pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania podzieleni zostali w sposób losowy, za pomocą programu „generand 2” (udostępnionego przez konsorcjum GENDEP), na dwie grupy: a) pacjenci otrzymujący lek serotonergiczny – escitalopram (n = 51) w dawkach terapeutycznych od 10 do 20 mg/d; b) pacjenci otrzymujący lek noradrenergiczny – nortryptylinę (n = 49) w dawkach terapeutycznych od 75 do 150 mg/d. Ocenę nasilenia objawów depresji oraz stopnia poprawy klinicznej w trakcie leczenia przeprowadzono w tygodniach: 0, 3, 6, 8, za pomocą trzech skal (Hamilton, Montgomery-Asberg, Beck). Jako poprawę leczenia, zgodnie z dostępnym

piśmiennictwem, uznano poprawę $\geq 50\%$ w skali HAMD w tygodniu 8 w stosunku do tygodnia 0. Analizę rozkładu częstości genotypów przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego Statistica v.7.1, stosując test χ^2 Pearsona, natomiast analizę rozkładu częstości alleli – z wykorzystaniem testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. W przypadku grup o liczebności mniejszej niż 5 zastosowano test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera–Frimana–Haltona. Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy’ego–Weinberga analizowano, używając programu „Utility Programs for Analysis of Genetic Linkage” (Copyright © 1988 J. Ott).

Wyniki

W analizie korelacji skal, użytych do oceny nasilenia objawów depresyjnych, stwierdzono istotny statystycznie współczynnik korelacji ($p < 0,05$) we wszystkich trzech skalach (HAMD, MADRS, BECK). Ze względu na stwierdzoną silną zależność pomiędzy skalami HAMD a MADRS w 8 tygodniu, do dalszych analiz w niniejszej pracy wybrano wartości skali Hamiltona.

W przeprowadzonym badaniu, pomimo stosunkowo małej liczebności zarówno całej grupy ($n = 90$), jak i wydzielonych podgrup, nie stwierdzono odstępstwa od prawa Hardy’ego–Weinberga – w podgrupie osób z odpowiedzią na lek: 5HTR2A $p = 0,107$; 5-HTT $p = 0,167$; w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na lek: 5HTR2A – $p = 0,627$, 5-HTT $p = 0,453$ (gdzie $p > 0,05$ oznacza zgodność z prawem Hardy’ego–Weinberga). Świadczyć to może o dobrym (losowym) doborze badanej grupy.

Analizując polimorfizm ins/del genu 5-HTT nie uzyskano asocjacji zarówno w całej badanej grupie (z uwzględnieniem dobrej odpowiedzi i braku odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne), jak i wydzielonych podgrupach pacjentów. W grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie escitalopramem nieznacznie częściej występował genotyp homozygotyczny s/s, natomiast u osób z brakiem odpowiedzi na ten lek – genotyp homozygotyczny l/l (tabela 1).

Tabela 1. Liczebność genotypów polimorfizmu ins/del genu 5-HTT w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi na lek*

5-HTT		s/s n (%)	s/l n (%)	l/l n (%)	Ogółem n (%)	Chi ² df = 2	p
Escitalopram N = 51	Odpowiedź	7 19,44%	13 36,11%	16 44,45%	36 100%	0,130	0,936
	Brak odpowiedzi	2 13,33%	5 33,33%	8 53,34%	15 100%		
Nortryptylina N = 39	Odpowiedź	2 11,11%	7 38,89%	9 50,00%	18 100%	0,220	0,895
	Brak odpowiedzi	3 14,29%	9 42,86%	9 42,85%	21 100%		
Cała grupa N = 90	Odpowiedź	9 16,67%	20 37,03%	25 46,30%	54 100%	0,130	0,936
	Brak odpowiedzi	5 13,89%	14 38,89%	17 47,22%	36 100%		

* Test χ^2 Pearsona

Częstość alleli genu 5-HTT nie różniła się istotnie statystycznie między pacjentami z dobrą odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne (zarówno w całej grupie badanej, jak i wydzielonych ze względu na otrzymywany lek podgrupach) (tabela 2).

Tabela 2. Liczebność alleli polimorfizmu ins/del genu 5-HTT w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi na lek*

5-HTT		Allel s n (%)	Allel l n (%)	Ogółem n (%)	p
Escitalopram N = 51	Odpowiedź	27 37,5%	45 62,5%	72 100%	0,504
	Brak odpowiedzi	9 30,00%	21 70,00%	30 100%	
Nortryptylina N = 39	Odpowiedź	11 30,55%	25 69,45%	36 100%	0,809
	Brak odpowiedzi	15 35,71%	27 64,29%	42 100%	
Cała grupa N = 90	Odpowiedź	38 35,18%	70 64,82%	108 100%	0,873
	Brak odpowiedzi	24 33,33%	48 66,67%	72 100%	

* Dokładny test Fishera

Częstość genotypów 5-HTR2A nie różniła się istotnie statystycznie między pacjentami z dobrą odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne, zarówno wśród pacjentów otrzymujących escitalopram, jak i nortryptylinę. Zaobserwowano jednak częstsze występowanie genotypu T/C w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie escitalopramem. Natomiast u osób z brakiem efektu terapeutycznego na ten lek częściej występował genotyp homozygotyczny T/T (tabela 3).

Tabela 3. Liczebność genotypów polimorfizmu 102T/C genu 5-HTR2A w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią na lek w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi*

5HTR2A		T/T n (%)	T/C N (%)	C/C n (%)	Ogółem n (%)	Chi ² df = 2	p
Escitalopram N = 51	Odpowiedź	11 30,56%	21 58,33%	4 11,11%	36 100%	2,817	0,244
	Brak odpowiedzi	8 53,34	5 33,33%	2 13,33%	15 100%		
Nortryptylina N=39	Odpowiedź	7 38,89%	10 55,56%	1 5,55%	18 100%	0,840	0,656
	Brak odpowiedzi	8 38,09%	10 47,62	3 14,29%	21 100%		
Cała grupa N = 90	Odpowiedź	18 33,34%	31 57,40%	5 9,26%	54 100%	2,169	0,337
	Brak odpowiedzi	16 44,44%	15 41,67%	5 13,89%	36 100%		

* Test Chi² Pearsona

Częstość alleli 5-HTR2A nie różniła się istotnie statystycznie między pacjentami z dobrą odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne, zarówno w całej grupie badanej, jak i wydzielonych ze względu na otrzymywany lek podgrupach (tabela 4).

Tabela 4. Liczebność alleli polimorfizmu 102T/C genu 5-HTR2A w grupie pacjentów z odpowiedzią na lek w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi*

5-HTR2A		Allel T n (%)	Allel C n (%)	Ogółem n (%)	p
Escitalopram N = 51	Odpowiedź	43	29	72	0,375
		59,72%	40,28%	100%	
	Brak odpowiedzi	21	9	30	
		70,00%	30,00%	100%	
Nortryptylina N = 39	Odpowiedź	24	12	36	0,813
		66,67%	33,33%	100%	
	Brak odpowiedzi	26	16	42	
		61,90%	38,10%	100%	
Cała grupa N = 90	Odpowiedź	67	41	108	0,752
		62,03%	37,97%	100%	
	Brak odpowiedzi	47	25	72	
		65,28%	34,72%	100%	

* Dokładny test Fishera

Omówienie wyników

W niniejszej pracy dokonano oceny związku polimorfizmu genu 5-HTT oraz 5-HTR2A z efektem leczenia farmakologicznego depresji. W badaniach polimorfizmu ins/del genu 5-HTT uzyskano następujące rezultaty, przedstawione w tabelach nr 1 i 2. Częstość występowania alleli oraz genotypów tego polimorfizmu badano zarówno w całej grupie, jak i w wydzielonych podgrupach pacjentów leczonych lekiem serotonergicznym (escitalopramem) i noradrenergicznym (nortryptyliną). Uzyskane rezultaty nie wykazały asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu genu transportera serotoniny z dobrą odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny (zarówno w przypadku całej grupy badanej, jak i wydzielonych podgrupach pacjentów). Rezultaty te są zgodne z nielicznymi pracami wykazującymi brak asocjacji polimorfizmu 5-HTTLPR z odpowiedzią na mirtazapinę $n = 124$ [19] oraz fluoksaminę $n = 66$ [20]. Większość dostępnych w literaturze badań farmakogenetycznych dotyczących polimorfizmu genu 5-HTT prezentuje jednak odmienne wyniki. Smeraldi i wsp. [5] w 1998 roku wykazali korelację polimorfizmu 5-HTTLPR z efektem leczenia fluoksaminą. Wskazali na statystycznie częstsze występowanie genotypów l/l i l/s u pacjentów z dobrym efektem leczenia fluoksaminą w stosunku do genotypu s/s ($n = 99$). Również Zanardi i wsp., u pacjentów z allelem s, obserwowali gorszą odpowiedź na leczenie paroksetyną [6]. W kolejnych badaniach potwierdzono korelację pomiędzy występowaniem genotypu s/s a brakiem skuteczności leków przeciwdepresyjnych, takich jak sertralina [10], paroksetyna [8] oraz fluoksetyna [12]. Na-

tomiast Arias i wsp. [21] u pacjentów, u których występował allel s, stwierdzili gorszy efekt terapeutyczny leczenia citalopramem. Badania populacji azjatyckiej przyniosły odmienne wyniki. Kim i wsp. [13] obserwowali asocjacje pomiędzy genotypem s/s a pozytywnym wynikiem leczenia fluoksetyną oraz paroksetyną; podobne wyniki dwa lata później uzyskali Yoshida i wsp. [14]. Przyczyną takich rozbieżności w wynikach przedstawianych w literaturze może być odmienny rozkład genotypów w poszczególnych grupach etnicznych oraz niejednoznaczna funkcjonalność polimorfizmu ins/del transportera serotoniny [22]. Również wśród badań oceniających związek choroby jednobiegunowej z polimorfizmem genu 5-HTTLPR są prace wykazujące negatywne rezultaty. W 2003 roku, Willeit i wsp. [23] opisali asocjację pomiędzy allelem l a melancholicznym podtypem depresji, dodatkowo wskazując, że allel s związany być może z depresją atypową. Badanie polimorfizmu ins/del genu 5-HTT w dużej grupie pacjentów (n = 1820), które uwzględniało obraz kliniczny choroby oceniany za pomocą ustrukturalizowanego kwestionariusza OPCRIT, nie wykazało związku tego polimorfizmu z depresją oraz innymi badanymi chorobami: z chorobą dwubiegunową i schizofrenią [24]. Interesujące wyniki uzyskali Caspi i wsp. [25] wykazując, że obecność allelu s zwiększa ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w odpowiedzi na stresujące wydarzenia życiowe.

W badaniach polimorfizmu 102T/C genu 5-HTR2A uzyskano wyniki, przedstawione w tabelach 3 i 4, nie wykazujące asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu genu receptora serotoniny 2A z efektem leczenia przeciwdepresyjnego escitalopramem i nortryptyliną. Wyniki te są zgodne z rezultatami badań populacji kaukaskiej dostępnymi w literaturze. Brak korelacji polimorfizmu genu 5-HTR2A z efektem leczenia przeciwdepresyjnego (fluoksetyna) stwierdzili Serretti i wsp. [26], oraz Peters i wsp. [27]. Jednakże koreańscy badacze opisali istnienie związku genotypu G/G polimorfizmu 1438 A/G genu 5-HTR2A z lepszą odpowiedzią na citalopram (n = 71) [28]. Istnieją również prace opisujące zależność występowania objawów ubocznych w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego od wybranych polimorfizmów genu 5-HTR2A. Murphy i wsp. [11] opisali związek polimorfizmu 102T/C genu 5-HTR2A z występowaniem objawów ubocznych w czasie stosowania paroksetyny. Wykazali, że u osób charakteryzujących się genotypem C/C częściej występowały objawy uboczne, tj. dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Z kolei Alda [18], opisał istnienie związku pomiędzy polimorficznymi formami genu 5-HTR2A a mechanizmem powstawania objawów niepożądanych, takich jak zaburzenia snu, zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz seksualne [18]. W przeprowadzonych dotąd badaniach asocjacyjnych nie wykazano związku polimorfizmów 102T/C genu 5-HTR2A z ryzykiem zachorowania na depresję w przebiegu choroby jednobiegunowej w populacji kaukaskiej [29]. Odmienne wyniki uzyskali badacze koreańscy, wykazując związek genotypu G/G i A/G polimorfizmu 1438 A/G genu 5-HTR2A z występowaniem depresji [28]. Przeprowadzone liczne badania asocjacyjne polimorfizmu 102 T/C genu receptora serotoninowego 2A w chorobie afektywnej dwubiegunowej również dały negatywne rezultaty [30].

Podsumowanie

W pracy nie wykazano asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu ins/del genu transportera serotoniny z dobrą odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny. Ze względu na dość małą grupę badaną niezbędna jest replikacja uzyskanych wyników uwzględniająca większą liczebność pacjentów w badanych podgrupach.

Analiza wyników uzyskanych w niniejszej pracy potwierdza brak związku pomiędzy polimorfizmem genu receptora serotoniny 2A a efektem terapii escitalopramem i nortryptyliną, co jest zgodne z większością badań przeprowadzonych u pacjentów populacji kaukaskiej.

Warto podkreślić, że przy analizie polimorfizmów badanych genów pewnym ograniczeniem metodologicznym w przeprowadzonych badaniach była stosunkowo mała liczebność wyodrębnionych podgrup pacjentów. Fakt, że depresja jest chorobą wieloczynnikową (o nie do końca jeszcze poznanej etiologii) powoduje, że badania genów kandydujących, a zwłaszcza badania farmakogenetyczne, nadal nie są jeszcze dostatecznie dokładne (np. trudnością jest uwzględnienie wszystkich białek biorących udział w mechanizmie działania wybranych leków).

Aktualnie w Stanach Zjednoczonych i Europie prowadzone są wielośrodkowe badania farmakogenomiczne, których wyniki wiąże się z nadzieją określenia „genetycznych markerów” związanych z farmakoterapią zaburzeń psychicznych. Niewątpliwie projekty te, ze względu na dużą grupę chorych (kilka tysięcy pacjentów), mają istotną przewagę nad badaniami prowadzonymi w pojedynczych ośrodkach. Badaniami związanymi z farmakogenomiką leków przeciwdepresyjnych zajmują się dwa projekty: zintegrowany projekt europejski GENDEP (n = 1100) (Genome-based Therapeutic Drugs for Depression) oraz amerykański projekt STAR*D (n = 1953) (The Sequenced Treatment Alternatives for Depression). W badaniach farmakogenetycznych istotne jest wyodrębnienie jak najbardziej homogennych grup pacjentów, poprzez wydzielenie określonych endofenotypów opierających się na konkretnych grupach objawów klinicznych i uwzględniających cechy demograficzne takie, jak: obciążenie rodzinne, płeć czy też wiek zachorowania. Zastosowanie ściślejszych metod badawczych może pomóc w zidentyfikowaniu genów związanych z przebiegiem oraz efektem leczenia chorób psychicznych.

Wniosek

W niniejszej pracy nie wykazano asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu ins/del genu 5-HTT oraz T102C genu 5-HTR2A z efektem terapii nortryptyliną i escitalopramem u pacjentów z depresją.

Badanie zostało sfinansowane z projektu Unii Europejskiej GENDEP (Genome-based Therapeutic Drugs for Depression) nr LSHB-CT-2003-503428.

Полиморфизм ins/del гена 5-HTT и T102C гена 5HTR2A и эффект лечения нортриптилином и эсциталопрамом больных депрессией

Содержание

Задание. Результаты исследований последних лет указывают на значение генетических факторов при фармакотерапии антидепрессивными препаратами. Заданием настоящей работы

был анализ ассоциаций между полиморфизмом ins/del промотора гена SERT/5-HTTLPR и T102C гена 5HTR 2A и эффективностью лечения больных нортриптилином и эсциталопрамом, страдающих депрессией.

Метод. Группа исследованных состояла из 90 пациентов без родственных связей (21 мужчина и 69 женщин) в возрасте 19–68 лет с диагностированным эпизодом непсихотической депрессии умеренной и тяжелой степеней по критериям классификаций DSM-IV, ICD-10. Все пациенты участвовали в фармакогенетическом исследовании антидепрессивных препаратов (ГЕНДЕП) и выразили письменное согласие на такое участие в программе. Протокол исследования был акцептирован Территориальной этической комиссией Медицинского университета в г. Познани. Пациенты были разделены на две главные группы: 1) больные, леченные серотонинэргическим препаратом – эсциталопрамом (51 больной) в терапевтических дозах 10–20 мг/сутки, 2) больные, леченные норадренэргическим препаратом – норадреналином (39 больных) в дозах 75–100 мг/сутки. Эффективность лечения определяла редукция на $\geq 50\%$ пунктов в шкале Гамильтона на 8 неделе лечения. Генотипные определения исследованных полиморфизмов были проведены на основании метода PCR-PFLP. Статистические анализы проведены при помощи программы Статистика – версия 7.1.

Результаты. В настоящей работе не найдено генотипных и аллелевых ассоциаций полиморфизма ins/del гена 5-HTT и T102C гена 5HTR 2A и эффектом лечения нортриптилином и эсциталопрамом больных депрессией.

Der Ins/Del - 5-HTT und T102C - Polymorphismus des 5HTR2A - Gens und der Effekt der Therapie mit Nortryptin und Escitalopram bei Patienten mit Depression

Zusammenfassung

Ziel. Die Ergebnisse der Studien aus den letzten Jahren zeigen die Bedeutung der genetischen Faktoren in der Pharmakotherapie mit Antidepressiva auf. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Assoziation zwischen dem Ins/Del - Polymorphismus der SERT-Gen-Promoter-Variante (5-HTTLPR) und T102C des 5HTR2A Gens und der Wirksamkeit der Behandlung mit Escitalopram und Nortryptilin bei den an Depression kranken Personen.

Methode. Die untersuchte Gruppe bildeten 90 nicht verwandte Patienten (21 Männer und 69 Frauen), im Alter 19-68 Jahren, mit der Diagnose nicht depressive mittelgradige und schwere Episode nach diagnostischen DSM - IV und ICD-10 - Kriterien. Alle Patienten nahmen an der Studie - Unternehmung Betroffenenzentrierte forschung (GENDEP) teil und erteilten eine schriftliche Genehmigung auf die Teilnahme an der Studie. Das Protokoll der Studie wurde durch die Örtliche Kommission für Ethik der Medizinuniversität in Poznań (Posen) akzeptiert. Die Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt: 1) Die Personen, die mit serotinergen Mitteln behandelt wurden - Escitalopram (n=51) in der therapeutischen Dosis 10-20 mg/Tag; 2) Personen, die mit noraadrenergen Mittel behandelt wurden - Nortryptilin (n=39) in der Dosis 75-100 mg/Tag. Mit der Wirksamkeit der Behandlung bestimmte man die Reduktion um $> 50\%$ Punkte in der Hamilton - Skala in der 8. Woche der Behandlung. Die Genotype - Bestimmungen der untersuchten Polymorphismen wurden nach dem PCR-RFLP - Verfahren durchgeführt. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm Statistica Version 7.1 gemacht.

Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Genotyp - und Allelen - Assoziationen des Ins/Del - 5-HTT und T102C - Polymorphismus des 5HTR2A Gens und dem Effekt der Therapie mit Nortriptilin und Escitalopram bei den Patienten mit Depression nachgewiesen.

L'association du polymorphisme ins/del du gène 5-HTT et T102C du gène 5HTR2A et de l'effet de la thérapie de nortriptyline et d'escitaloprame chez les patients avec la dépression

Résumé

Objectif. Les résultats de récentes recherches soulignent l'importance des facteurs génétiques pour la pharmacothérapie antidépressive. Ce travail vise à analyser l'association du polymorphisme

ins/del du gène SERT (5-HTTLPR) et T102C du gène 5HTR2A et l'effet thérapeutique de nortriptyline et d'escitaloprame chez les patients avec la dépression.

Méthode. On examine 90 patients (21 hommes et 69 femmes, âge : 19–68 ans) souffrant de la dépression non psychotique modérée ou sévère, diagnostiqués d'après les critères DSM-IV et ICD-10. Tous ces patients sont examinés avec GENDEP avec leur consentement. Cet examen est aussi accepté par le comité local d'éthique de Poznan. Les patients sont divisés en deux groupes : 1) personnes traitées (n=51) du médicament serotoninergique – escitaloprame, dose journalière 10–20 mg, 2) personnes traitées (n=39) du médicament noradrenergique – nortriptyline, dose journalière 75–100 mg. L'efficacité thérapeutique est définie par la réduction de $\geq 50\%$ de points de l'échelle d'Hamilton après 8 semaines de cette thérapie. Les génotypes des polymorphismes sont analysés avec la méthode PCR-RFLP. Les analyses statistiques sont faites avec le programme Statistica, version 7.1.

Résultats. Ce travail ne démontre pas d'association génotypique et des allèles du polymorphisme ins/del du gène 5-HTT et T102C du gène 5HTR2A et de l'effet thérapeutique de nortriptyline et d'escitaloprame chez les patients avec la dépression.

Piśmiennictwo

1. Hauser J. *Farmakogenomika leków przeciwdepresyjnych*. Neuropsychiatr. Neuropsychol. 2006; 1: 43–48.
2. Stahl SM. *Basic psychopharmacology of antidepressants. Antidepressants have distinct mechanisms of actions*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59: 5–14.
3. Hoyer D, Hannon J, Martin G. *Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2002; 71(4): 533–554.
4. Ramamoorthy S, Bauman A, Moore K, Han H, Yang-Feng T, Chang A, Ganapathy V, Blakely R. *Antidepressant – and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1993; 90: 2542–2546.
5. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Dibella D, Perez J, Catalano M. *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine*. Mol. Psychiatry 1998; 3: 508–511.
6. Zanardi R, Benedetti F, DiBelle D, Catalano M, Smeraldi E. *Efficacy of paroxetine in depression is influenced by functional polymorphism within the promoter of serotonin transporter gene*. J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20: 105–107.
7. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, Dotoli D, Smeraldi E. *Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression*. Biol. Psychiatry 2001; 50: 323–330.
8. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, Davis S, Kupfer DJ. *Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression*. Neuropsychopharmacol. 2000; 23: 587–590.
9. Young RC, Kalayam B, Nambudiri DE, Kakuma T, Alexopoulos GS. *Brain morphology and response to nortriptyline in geriatric depression*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 1999; 7: 147–150.
10. Durham LK, Webb SM, Milos PM, Clary CM, Seymour AB. *The serotonin transporter polymorphism, 5-HTTPR is associated with faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder*. Psychopharmacol. 2003; 4: 4–9.
11. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg A. *Effects of the serotonin transporter promoter polymorphism on paroxetine and mirtazepine efficacy and side effects in geriatric major depression*. W: Hospital TZH. (ed) *Pharmacogenetics in psychiatry meeting, vol.1*. New York, 2003.

12. Raush J, Johnson M, Fei Y, Li J, Shendarkar N, MacHobby H, Ganapathy V, Leibach F: *Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype influence on SSRI treatment, trial control outcome*. Biol. Psychiatry 2002; 51: 723–732.
13. Kim D, Lim S, Lee S, Sohn S, Kim S, Hahn C, Carroll B. *Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response*. Neurorep. 2000; 11: 215–219.
14. Yoshida K, Ito K, Sato K. *Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26: 383–386.
15. Pazos A, Cortes R, Palacios JM. *Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors*. Brain Res. 1985; 346: 231–249.
16. Saltzman AG, Morse B, Whitman MM, Ivanshchenko Y, Jaye M, Felder S. *Cloning of the human serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptor subtypes*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 181: 1469–1478.
17. Chen K, Yang W, Grimsby J, Shih JC. *The human 5-HT₂ receptor is encoded by multiple intron-exon gene*. Brain Res. Mol. Brain Res. 1992; 14: 20–26.
18. Alda M. *Genetic factors and treatment of mood disorders*. Bipolar Dis. 2001; 3: 318–324.
19. Murphy G, Hollander S, Rodrigues H, Kremer C, Schatzberg A. *Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 1163–1169.
20. Ito K, Yoshida K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Tezuka T, Suzuki T, Ohkubo T, Sugawara K, Otani K. *variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine*. Psychiatry Res. 2002; 111: 235–239.
21. Arias B, Catalan R, Gastó C, Gutierrez B, Fananas L. *5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in 12-weeks follow up study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 563–567.
22. Gelernter J, Cubells J, Kidd J, Pakstis AJ, Kidd K. *Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene*. Am. J. Med. Genet. 1999; 88: 61–66.
23. Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Zill P, Leisch F, Stastny J, Hilger E, Thierry N, Konstantinidis A, Winkler D, Fuchs W, Sieghart W, Aschauer H, Ackenheil M, Bondy B, Kasper S. *polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder*. Mol. Psychiatry 2003; 8: 942–946.
24. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. *Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses*. Mol. Psychiatry 2002; 7: 95–99.
25. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. *Influence of life stress on depression: moderation by polymorphism in the 5-HTT gene*. Science 2003; 301: 386–389.
26. Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Smeraldi E. *Serotonin receptor 2A, 2C, 1A genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders*. J. Psychiatr. Res. 2000; 34(2): 89–98.
27. Peters EJ, Slager SL, McGrath PJ, Knowles JA, Hamilton SP. *Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response*. Mol. Psychiatry 2004; 9: 879–89.
28. Choi MJ, Lee HJ, Lee HJ, Ham BJ, Cha JH, Ryu SH, Lee MS. *Association between major depressive disorder and the –1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene*. Neuropsychobiol. 2004; 49(1): 38–41.
29. Minov C, Baghai T, Schule C, Zwanzger P, Schwarz M, Zill P, Rupprecht R, Bondy B: *Serotonin 2A-receptor and transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression*. Neurosc. Lett. 2001; 303: 119–122.

-
30. Vincent J, Masellis M, Lawrence J, Choi V, Hugh A, Gurling B, Sagar V, Parikh C, Kennedy L. *Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder*. Am. J. Psychiatr. 1999; 156: 136–138.

Adres: Aleksandra Rajewska-Rager
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 18.10.2007
Zrecenzowano: 17.01.2008
Przyjęto do druku: 10.07.2008