

POLIMORFISMO 5-HTTLPR E BINGE EATING: PROFILI DIAGNOSTICI ED ESITO DEL TRATTAMENTO TERAPEUTICO

Il quadro di riferimento teorico

Nei meccanismi di neurotrasmissione cerebrale la serotonina (5-HT) svolge un ruolo rilevante per fenomeni di natura fisiologica e morbosa.

Il funzionamento dei meccanismi sinaptici serotoninergici si basa sull'equilibrio coordinato di fattori cruciali quali la biosintesi, l'immagazzinamento vescicolare, il rilascio sinaptico, la ricaptazione sinaptica, e la degradazione enzimatica pre- e post-sinaptica.

La partecipazione di meccanismi monoaminergici a condizioni di sofferenza mentale viene sostenuta dagli effetti e dal meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi, con corrispondente teoria di deficit monoaminergico nella depressione. In particolare i farmaci antidepressivi SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), inibendo la ricaptazione della serotonina sinaptica, correggerebbero il deficit sinaptico del neurotrasmettitore associato alla depressione, e tale effetto viene associato ai loro effetti riscontrati in clinica su una varietà di condizioni di sofferenza mentale.

Il trasportatore della serotonina (SERT) è stato dimostrato andare incontro ad un polimorfismo consistente nell'inserzione/delezione di 44 bp nella regione del promotore del gene codificante. Ciò porta all'esistenza delle varianti alleliche S e L, a bassa ed alta attività funzionale rispettivamente, ed alla conseguente esistenza dei tre aplotipi S/S, S/L e L/L, con elevata penetranza (Lesch et al., 1996).

Tale polimorfismo, definito 5-HTTLPR, appare essere quello riguardante la trasmissione serotoninergica più indagato. Esso è stato esaminato in relazione alla depressione (Risch et al., 2010; Karg et al., 2011), ansietà (Munafò et al., 2009), disturbi dell'umore (Ohara et al., 1998), disturbi ossessivo-compulsivi (Hu et al., 2006) e comportamento suicidario (Li et al., 2004).

Sebbene i dati siano parzialmente contrastanti, la presenza di un allele S sembra essere in generale un fattore di rischio significativo per le condizioni morbose sopraelencate (Luddington et al., 2009). Analogamente il 5-HTTLPR è stato esaminato quale determinante della risposta agli SSRIs; anche in questo caso i risultati sono parzialmente contrastanti, sebbene indichino la tendenza ad una risposta migliore per i portatori della variante allelica L/L (Kato and Serretti, 2009).

Isolate più recenti osservazioni appaiono di ulteriore interesse :

- 1) La grandezza dell'effetto placebo osservata in uno studio sul sollievo dall'ansietà sociale indotta sperimentalmente dipende significativamente dal 5-HTTLPR, essendo pronunciata solo in portatori della variante allelica L/L. (Furmark et al., 2008)
- 2) La bassa espressione dell'allele S è associata ad una migliore risposta a terapie psicologiche. In un gruppo relativamente esteso di bambini con disturbi di natura ansiosa trattati con psicoterapia cognitivo-comportamentale, il polimorfismo funzionale del SERT era significativamente associato sia con l'assenza di risposta primaria che con tutte le risposte di ansietà, rimanendo significativo anche quando si effettuava un controllo statistico con gli altri predittori della risposta al trattamento quali tempo di follow-up, età e genere (Eley et al., 2012).

L'osservazione relativa all'effetto placebo, ed in particolare quella relativa all'efficacia della psicoterapia cognitivo-comportamentale, costituiscono osservazioni singole, richiedenti verifica e conferma, ed incoraggianti l'estensione ad altre forme di sofferenza mentale ed intervento.

- Eley, TC, Hudson, JL, Creswell, C., Tropeano, M., Lester, KJ, Cooper, P., Farmer, A, Lewis, CA, Lyneham, HJ, Rapee, RM, Uher, R., Zavos, HMS, Collier DA (2012). Therapygenetics: the 5-HTTLPR and response to psychological therapy. *Molecular psychiatry*, 17, 236-237, Letters to the editor.
- Furmark T, Appel L, Henningsson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, Pissiota A, Frans O, Bani M, Bettica P, Pich EM, Jacobsson E, Wahlstedt K, Orelund L, Långström B, Eriksson E, Fredrikson M. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci*. 2008 Dec 3;28(49):13066-74. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008.
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 815-26.
- Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Arch Gen Psychiat* 2011; 68: 444-54.
- Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010 May;15(5):473-500. doi: 10.1038/mp.2008
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292):1527-31.
- Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2004 May 15;55(10):1023-30.
- Luddington, NS, Mandadapu, A, Husk, M, El-Mallakh, RS(2009). Clinical Implications of Genetic Variation in the Serotonin Transporter Promoter Region: A Review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*; 11(3):93-102.
- Munafò MR, Freimer NB, Ng W, Ophoff R, Veijola J, Miettunen J, et al. 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet B* 2009; 150: 271-81.
- Ohara K, Nagai M, Tsukamoto T, Tani K, Suzuki Y, Ohara K. Functional polymorphism in the serotonin transporter promoter at the SLC6A4 locus and mood disorders. *Biol Psychiatry* 1998; 44(7):550-4.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 301: 2462-71.