

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

INTRODUZIONE

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.

Scopo della ricerca

Lo scopo della ricerca è verificare in un campione di pazienti obesi psicogeni con condotte di binge eating l'associazione delle varianti del polimorfismo genetico 5-HTTLPR con il profilo personologico (possibile individuazione di sottotipi del disturbo) e l'esito del trattamento terapeutico (rilevazioni di componenti genetiche favorevoli/sfavorevoli rispetto all'aderenza a trattamenti psicologici).

METODO

Il campione

I soggetti arruolati nella ricerca sono pazienti affetti da obesità psicogena che sono stati inviati al Servizio di Psicologia Clinica dal Servizio di Dietologia come supporto alla dieta, negli ultimi 4 anni.

Con i pazienti giunti in consultazione sono stati svolti: un colloquio clinico ed è stata somministrata una batteria di test¹ per individuare il profilo personologico e l'eventuale presenza di condotte binge eating.

A coloro che hanno riportato un punteggio superiore a 17 al test BES (presenza di condotte binge-eating secondo i criteri DSM-IV TR), è stato proposto di partecipare a un percorso di terapia di gruppo a breve termine per ridurre tali condotte.

Sono stati esclusi i soggetti che riportavano un punteggio alla BES inferiore a 17, un disturbo del pensiero o che erano controindicati per una terapia di gruppo (Test Millon positivo a disturbi psichiatrici).

Al termine del trattamento, è stato effettuato il retest degli strumenti relativi alla misurazione del binge eating, unitamente alla rilevazione del BMI, per verificare l'efficacia dell'intervento svolto sia in termini comportamentali che in termini di perdita di peso.

Tali dati ci hanno così consentito di suddividere i pazienti in base all'esito (good o bad outcome).

Per lo studio proposto, tutti i soggetti che hanno svolto la terapia di gruppo saranno invitati a partecipare.

Il campione sarà composto da circa 80 soggetti.

Procedure

¹ Nella fase di baseline pretrattamento sono stati somministrati ai pazienti i test psicodiagnostici: Millon Clinical Multiaxial Inventory-III per la valutazione della personalità, Binge Eating Scale, Attachment Style Questionnaire, Toronto Alexithymia Scale e sono stati raccolti dati sul peso e il BMI. Il follow-up ha utilizzato come misure di esito il retest della BES e la rivalutazione del peso corporeo e del BMI.

I pazienti saranno contattati telefonicamente dal Servizio di Psicologia Clinica. A coloro che accetteranno di prendere parte alla ricerca verrà spiegato brevemente il progetto, consegnato il foglio informativo e verrà fatto firmare il consenso informato. A ciascun partecipante sarà prelevato un campione di mucosa boccale, che sarà subito sigillato e identificato con un numero (corrispondente sul nostro database al paziente) per garantire il totale anonimato del materiale genetico. La stabilità del tratto genetico in esame non pone problemi quanto al tempo trascorso sia dalla baseline che dal follow-up. I campioni saranno conservati in apposita temperatura e inviati presso il Dipartimento di Scienze della Vita (Tullio Giraldi), e presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (Giuseppe Toffoli) che provvederanno alla genotipizzazione. I dati saranno conservati e protetti in un database con password unicamente in possesso della Psicologia Clinica.

Statistiche

I dati ottenuti sulla genotipizzazione nel gruppo daranno confronti con i dati di letteratura sulla variabilità delle varianti alleliche nella popolazione. Le analisi statistiche saranno eseguite con il programma SPSS e prevederanno analisi non parametriche e, quando possibile, anche parametriche, in termini di correlazioni e chi quadrati.

Risultati

I dati ottenuti sulla genotipizzazione saranno confrontati con i diversi esiti di outcome nella terapia, e quindi con i risultati ai test già in nostro possesso, in modo da verificare una correlazione tra il profilo personale, il profilo genetico e la rispondenza a un trattamento psicoterapeutico.

Riferimenti bibliografici

- 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 5HTTLPR 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, Oreland 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.