

Farmakogenomika selektivnih zaviralcev privzema serotonina

Pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors

Polonca Ferk

Povzetek: Farmakogenomika ima velik potencial v zdravljenju depresivnih motenj. Za mnoge kandidatne genetske polimorfizme, ki naj bi jih uporabljali za napoved učinkovitosti in varnosti zdravljenja z antidepresivi, so rezultati kliničnih farmakogenomskih študij obetajoči. Končni cilj je nedvoumno potrditi klinično relevantne genetske označevalce ter uvesti njihovo testiranje v rutinsko klinično prakso, in sicer z namenom optimizacije in racionalizacije antidepresivnega zdravljenja. V prispevku je predstavljena farmakogenomika selektivnih zaviralcev privzema serotonina, ki se med antidepresivi dandanes najpogosteje predpisujejo.

Ključne besede: depresija, selektivni zaviralci privzema serotonina, farmakogenomika, genetski polimorfizmi, personalizirana terapija

Abstract: Pharmacogenomics has great potential in treatment of depressive disorders. Results of several clinical pharmacogenomic studies investigating candidate genetic polymorphisms for predicting efficacy and safety of antidepressant therapy are promising. The final goal is to unequivocally confirm clinically relevant genetic markers and introduce their testing into routine clinical practice in order to optimize and rationalize antidepressant therapy. The paper is focused on pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors, the most widely prescribed antidepressant drugs nowadays.

Key words: depression, selective serotonin reuptake inhibitors, pharmacogenomics, genetic polymorphisms, personalized therapy

1 Depresija

Depresivne motnje so najpogostejše duševne motnje z življenjsko prevalenco 5-10% pri moških in 12-20% pri ženskah. Vključujejo veliko depresivno motnjo ali depresijo, distimijo in bipolarno motnjo. Prizadenejo človekovo razpoloženje, čustvovanje, mišljenje, kognitivne funkcije, psihomotorično aktivnost ter posledično pomembno zmanjšajo kakovost življenja in delovno sposobnost človeka (1).

1.1 Etiologija depresije

Etiologija depresije še vedno ni povsem pojasnjena, najverjetneje pa je posledica kombinacije bioloških in genetskih dejavnikov, stresa, dejavnikov okolja, osebnostnih lastnosti, telesnih bolezni, psihosocialnega vpliva (1).

Najstarejša teorija etiologije depresije je t. i. monoaminska teorija. Simptomi depresije naj bi bili posledica funkcionalnega pomanjkanja monoaminskih prenašalcev v osrednjem živčnem sistemu (OŽS), zlasti serotonina (tudi 5-hidroksitriptamin, 5-HT) in noradrenalina (NA), verjetno tudi dopamina (DA). S povečanjem koncentracij 5-HT, NA in DA v sinapsah in s tem z izboljšanim prenosom signalov v ustrezni sinapsi je mogoče tudi smiselno razložiti mehanizem delovanja antidepresivov (1).

Novejša je t. i. receptorska teorija depresije, ki predpostavlja razvoj depresivnih motenj kot posledico povečanja števila receptorjev za 5-HT, NA in DA. Predpostavko potrjuje dejstvo, da antidepresivi zmanjšajo število postsinaptičnih receptorjev za monoaminske prenašalce. Čas, ki je potreben, da se število receptorjev zmanjša na normalno raven, je 3-4 tedne; to je hkrati čas, potreben, da se učinek antidepresivov terapevtsko izrazi (1).

Po t. i. nevroplastični hipotezi je depresija posledica spremenjene občutljivosti oz. funkcionalne okvarjenosti receptorjev za 5-HT, NA in/ali DA in/ali molekul, udeleženih v znotrajceličnih signalnih poteh, ki se sprožijo po aktivaciji postsinaptičnih receptorjev za navedene prenašalce (2). Najnovejša hipoteza etiologije depresije pa je t. i. nevrokininska hipoteza oz. hipoteza substance P, ki izhaja iz ugotovitev, da imajo antagonisti nevrokininov med drugim tudi antidepresivne učinke (3).

1.2 Farmakološko zdravljenje depresije

Depresijo farmakološko zdravimo z antidepresivi, ki se v klinični praksi uporabljajo že več kot 50 let. Antidepresivi delujejo pretežno tako, da povečajo koncentracijo 5-HT, NA oz. DA v ustreznih sinapsah (2). Danes se med antidepresivi najpogosteje predpisujejo selektivni zaviralci privzema 5-HT (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors). V primerjavi s starejšimi antidepresivi imajo SSRI večji terapevtski

indeks, zato jih bolniki v splošnem bolje prenašajo. Cilj racionalne farmakoterapije s SSRI je zato postavitev modela za napoved uspešnosti zdravljenja s SSRI pri posameznem bolniku (1, 2).

2 Razlike v farmakološkem odgovoru med posamezniki

Bolniki se lahko na zdravljenje z določenim zdravilom ob določenem terapevtskem režimu odzovejo različno. Razlike so možne na farmakokinetičnem ali farmakodinamičnem nivoju, lahko pa pride tudi do idiosinkrazije (4).

Večina razlik v farmakološkem odgovoru je verjetno posledica genske raznolikosti med posamezniki. S tega vidika pomembnejši genetski polimorfizmi so polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP-ji - single nucleotide polymorphisms), polimorfizmov indel (gre za insercijo oz. delecijo enega ali več nukleotidov), polimorfizmov spremenljivega števila tandemskih ponovitev (VNTR-ji - variable number of tandem repeats). Med njimi so z 90-odstotnim deležem daleč najpogostejši SNP-ji, pri katerih gre za spremembo v enem samem nukleotidu, bodisi v kodirajočih bodisi v nekodirajočih področjih genoma, frekvenca manj pogostega alela v populaciji pa mora biti vsaj 1%.

Prisotnost določenega alela je lahko vzrok odsotnosti terapevtskega učinka ali vzrok resnim neželenim stranskim učinkom (ADR) zdravljenja z izbranim zdravilom. Alelne različice, ki v največji meri vplivajo na farmakološki odgovor na zdravilo, so navadno del genov za proteinske tarčne molekule za zdravila ter za presnovne encime za zdravila. Polimorfizmi v kodirajočem področju gena navadno vplivajo na nastanek strukturno in posledično funkcionalno spremenjenega proteina, medtem ko polimorfizmi v regulatornih področjih gena vplivajo zlasti na transkripcijsko aktivnost gena in s tem na stopnjo izražanja ustreznega proteina (5).

Na raznolikost v farmakološkem odgovoru med posamezniki poleg genetskih dejavnikov vplivajo tudi starost, rasa, imunološki dejavniki, dejavniki okolja (prehrana, življenjski stil), spol, posebna fiziološka stanja (npr. nosečnost), zdravstveno stanje, še zlasti nekatera patološka stanja (npr. bolezni ledvic, bolezni jeter), interakcije med zdravili ter drugi dejavniki (4). V napovedni model za učinkovitost in varnost zdravljenja z izbranim zdravilom, odmerkom in režimom odmerjanja je potrebno vključiti vse dejavnike, ki določajo farmakološki odgovor.

3 Farmakogenomika selektivnih zaviralcev privzema serotonina

Farmakogenomika (FG) je interdisciplinarna veda, ki povezuje znanja farmakologije in genomike; ugotavlja, kako genske razlike med posamezniki vplivajo na farmakološki odgovor.

Namen vključitve FG pristopa v farmakoterapijo je glede na bolnikov genetski profil že na začetku zdravljenja izbrati za bolnika maksimalno učinkovito terapijo z minimalnimi ADR. Izbor optimalne terapije pomeni izbor primernega zdravila, velikosti odmerka, intervala odmerjanja, načina dajanja in vrsto farmacevtske oblike (6).

FG ima med drugim velik potencial tudi v psihiatriji. Intenzivno potekajo zlasti študije povezave med genetskimi polimorfizmi in učinki antidepresivov, čeprav v klinični praksi izbor primerne terapije za bolnika z depresijo še vedno poteka pretežno s preizkušanjem (2, 7).

3.1 Kandidatni geni za napoved učinka selektivnih zaviralcev privzema serotonina

Kandidatni geni in genetski polimorfizmi so izbrani glede na njihovo potencialno oz. dokazano vlogo v etiologiji depresije ter v mehanizmu delovanja antidepresivov (preglednica 1).

V nadaljevanju je predstavljen kratek pregled rezultatov študij *in vitro*, *in vivo* ter predvsem kliničnih FG študij, ki se nanašajo na SSRI, zlasti na paroksetin, fluvoksamin, fluoksetin, citalopram in sertralini.

3.1.1 Kandidatni geni na nivoju farmakodinamike

3.1.1.1 Gen za triptofan-hidroksilazo

Biosinteza 5-HT poteka iz esencialne aminokislone L-triptofana v dveh stopnjah. Prvo stopnjo, hidroksilacijo L-triptofana, katalizira encim triptofan-hidroksilaza (TPH). Slednja ima verjetno eno ključnih vlog v uravnavanju učinkov antidepresivov. Podgane, ki so bile dolgotrajno izpostavljene sertralínu, so v večji meri izražale mRNA ter encim TPH. Povečana aktivnost TPH vodi do zvečanih koncentracij 5-HT, posledica pa je večja aktivnost serotoninskega sistema (2). V genu *TPH* so največ preučevali dva SNP-ja v intronu 7, in sicer A218C ter A779C. Polimorfizem A218C se nahaja znotraj vezavnega mesta za transkripcijske dejavnike GATA, zato verjetno spremeni izražanje gena *TPH*. Alel A, ki je manj pogost, zmanjšuje biosintezo 5-HT. V dveh kliničnih študijah na bolnikih z depresijo so dokazali, da je prisotnost homozigotnega genotipa A/A povezana s počasnejšim terapevtskim odgovorom na zdravljenje s fluvoksaminom. Nadalje je prisotnost genotipov A/A in A/C povezana s slabšo učinkovitostjo zdravljenja s paroksetinom. Rezultati podobne študije v japonski populaciji ne potrjujejo rezultatov pri belcih (2).

3.1.1.2 Gen za monoamino-oksidozo A

Gen *MAOA* nosi zapis za izoencim monoamino-oksidozo A (MAOA), ki med drugim razgrajuje monoaminske prenašalce. Encim MAOA je tarčna molekula zgodovinsko prvih antidepresivov, ki preprečijo presnovo navedenih prenašalcev in s tem zvečajo njihovo aktivnost. Polimorfizem VNTR 30 baznih parov (bp) dolgega osnovnega motiva v promotorju gena *MAOA* vpliva na transkripcijsko aktivnost gena. V dosedanjih kliničnih FG raziskavah pa predvidenega vpliva navedenega polimorfizma na razlike v farmakološkem odgovoru na zdravljenje z antidepresivi niso uspeli potrditi (2, 7).

3.1.1.3 Gen za katehol-O-metil-transferazo

Katehol-O-metil-transferaza (COMT) je encim, ki razgrajuje kateholamine, vključno z DA in NA. Nahaja se znotrajcelično v postsinaptičnih nevronih. V genu *COMT* so vsaj trije FG zanimivi polimorfizmi: Val158Met (rs4680), rs737865 in rs165599. Dokazali so, da funkcionalni polimorfizem Val158Met vpliva na kognitivne funkcije. Izooblika COMT z valinom na mestu 158 katabolizira DA do štirikrat hitreje kot izooblika COMT z metioninom na tem mestu. V primeru različice 158Val je tako zaradi manjše količine DA stimulacija dopaminskega sistema manjša. Rezultati dosedanjih kliničnih FG študij

Preglednica 1: Kandidatni geni, genetski polimorfizmi in proteini za napoved farmakološkega odgovora na zdravljenje s SSRI

Table 1: Candidate genes, genetic polymorphisms and proteins for prediction of pharmacological response of SSRI

Gen	Protein	Genetski polimorfizem	Klinična potrditev
Vpliv na farmakodinamiko			
<i>TPH1</i>	triptofan-hidroksilaza (TPH)	A218C A779C	+/?
<i>TPH2</i>	triptofan-hidroksilaza (TPH)	?	?
<i>MAOA</i>	monoamino-oksida A	VNTR	-
<i>COMT</i>	katehol-O-metil-transferaza	Val158Met (rs4680, G1947A)	?
		rs737865	?
		rs165599	?
<i>HTR1A</i>	serotoninški receptorji 5-HT _{1A}	-1019C>G	+
		rs10042486C/C, rs6295G/G, rs1364043T/T (ter ustrezna haplotipska kombinacija)	+
<i>HTR2A</i>	serotoninški receptorji 5-HT _{2A}	T102C (rs6313)	+
		-1438G/A	?
<i>HTR3A</i>	serotoninški receptorji 5-HT _{3A}	C195T	-
		Pro16Ser (C178T)	-
<i>HTR3B</i>	serotoninški receptorji 5-HT _{3B}	Tyr129Ser	-
		-100_-102AAG	+
<i>HTR6</i>	serotoninški receptorji 5-HT ₆	Ser267Lys (C267T)	-
<i>SERT</i> (5-HTT, <i>SLC6A4</i>)	prenašalec za serotonin (SERT oz. 5-HTT)	VNTR 5-HTTLPR (SERTPR) STin2	+ -
<i>DRD2</i>	dopaminski receptor D ₂	Ser311Cys (rs1801028, C1097G)	?
		Taq1A	+
<i>DRD4</i>	dopaminski receptor D ₄	VNTR	?
<i>DAT</i>	prenašalec za DA (DAT)	VNTR	-
<i>NOS1</i>	sintaza dušikovega oksida (NOS)	C276T	-
<i>ACE</i>	angiotenzin-konvertaza (ACE)	<i>indel</i>	+/?
<i>IL-1β</i>	interlevkin 1β (IL-1β)	-511C/T	+
<i>GRIK2</i>	podenota kainatnega ionotropnega receptorja za glutamat GluR6	rs2518224	+
<i>GRIA3</i>	podenota AMPA3 ionotropnega glutamatnega receptorja AMPA	rs4825476	+
<i>CREB1</i>	protein 1, ki veže odzivne elemente za cAMP	?	?
<i>ADRB1</i>	adrenergični receptor β ₁	Gly389Arg (G1165C)	+
<i>GNB3</i>	podenota β ₃ proteina G	C825T	+
<i>FGF2</i>	osnovni rastni dejavnik za fibroblaste	haplotip rs1048201T-rs3747676T	+(ADR)
		haplotip rs308447T-rs308393C-rs1449683T	+
		rs1449683	+
		rs308393	+
		rs1048201	+(ADR)
Vpliv na farmakokinetiko			
<i>ABCB1</i>	P-glikoprotein	?	?
<i>CYP2D6</i>	citokrom P450 2D6 (CYP2D6)	različni SNP	+
<i>CYP2C19</i>	citokrom P450 2C19 (CYP2C19)	različni SNP	+

Legenda:

- + potrditev povezave med navedenim polimorfizmom in učinkovitostjo zdravljenja s SSRI
- povezave med navedenim polimorfizmom in izidom zdravljenja s SSRI niso uspeli potrditi
- ? rezultati dosedanjih študij so nasprotujoči oz. ustrezna študija še ni bila narejena
- (ADR) povezava z neželenimi stranskimi učinki

Legend:

- + association between the polymorphism and efficacy of SSRI therapy confirmed
- association between the polymorphism and efficacy of SSRI therapy not confirmed
- ? contradicting results or lack of results
- (ADR) association with adverse drug reactions

pri bolnikih z depresijo pa nepričakovano nakazujejo, da klinični odziv in remisija depresije pri zdravljenju s SSRI nista pomembno odvisna od polimorfizma Val158Met v genu *COMT* (8, 9).

3.1.1.4 Serotoninski sistem

Serotonin ima v OŽS ključno vlogo v uravnavanju razpoloženja ter sodeluje v uravnavanju prehranjevanja, spanja, spolnosti ter drugih neuroendokrinih funkcij. Serotoninski receptorji so strukturno in funkcionalno zelo raznoliki. Med njimi imajo na odziv na zdravljenje z antidepressivi najpomembnejši vpliv receptorji 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{3B} in 5-HT₆ (2).

3.1.1.4.1 Geni za serotoninske receptorje

Med številnimi SNP-ji v genu za receptor 5-HT_{2A} (gen *HTR2A*) se je kot klinično pomemben v povezavi s farmakološkim odgovorom na zdravljenje z antidepressivi izkazal predvsem polimorfizem T102C (rs6313). Prisotnost alela C zmanjša izražanje receptorjev 5-HT_{2A}, posledica pa je večja aktivnost serotoninskega sistema. V kliničnih FG študijah so ugotovili, da se lahko pri bolnikih z genotipom C/C razvijejo celo resni ADR v primeru zdravljenja s paroksetinom oz. fluvoksaminom (2, 7).

V genu za receptor 5-HT_{1A} (gen *HTR1A*) je prav tako veliko polimorfizmov, ki *in vitro* vplivajo na izražanje in funkcijo tega gena. Povezavo z depresijo so pri belcih potrdili za SNP -1019C>G (1), medtem ko so pri japonskih bolnikih z depresijo ugotovili značilno povezavo homozigotnih genotipov rs10042486C/C, rs6295G/G in rs1364043T/T ter ustrezne haplotipske kombinacije rs10042486-rs6295-rs1364043 z boljšim terapevtskim izidom pri zdravljenju s SSRI (10, 11).

Delecija AAG (polimorfizem -100_-102AAG) v genu za receptor 5-HT_{3B} (gen *HTR3B*) zavira translacijo mRNA v protein HTR_{3A}. Posledica je manjše število receptorjev HTR_{3A}, a se le-ti prej nasičijo s 5-HT. Aktivnost serotoninskega sistema se tako zveča, večja je tudi možnost ADR. Klinična FG študija na bolnikih z depresijo potrjuje, da je prisotnost delecije AAG povezana z večjo pogostostjo navzee ob jemanju paroksetina (7).

Študije na podganah so pokazale, da imajo številni antidepressivi veliko afiniteto tudi za serotoninski receptor 5-HT₆. Polimorfna oblika receptorja 5-HT₆ s spremembo Ser267Lys, ki je posledica polimorfizma C267T v genu za receptor 5-HT₆ (gen *HTR6*), ima približno 10-krat večjo afiniteto za 5-HT kot nativna oblika receptorja. Povezave med tem genetskim polimorfizmom in farmakološkim odgovorom na zdravljenje z antidepressivi pa v klinični FG študiji doslej še niso potrdili (7).

3.1.1.4.2 Gen za prenašalec za serotonin

Učinki številnih antidepressivov so posledica inhibicije prenašalca za 5-HT (SERT, 5-HTT). Gre za integralni membranski protein, odgovoren za prenos 5-HT iz sinapse nazaj v presinaptični nevron (2). Na učinkovitost transkripcije gena za SERT (gen *5-HTT* oz. *SLC6A4*) vpliva zlasti funkcijski VNTR na 5'-koncu regulatorne promotorske regije (polimorfizem SERTPR). Navedeni polimorfizem je bialelni: dolgi alel, tj. alel L, ima insercijo 44 bp, kratki alel, tj. alel S, pa ima delecijo 44 bp. Na celični liniji limfoblastov so dokazali značilno večjo bazalno transkripcijsko aktivnost gena *5-HTT* v primeru prisotnosti alela L kot v primeru prisotnosti alela S (12). V nasprotju z rezultati študij *in vitro* pa so v kliničnih FG študijah ugotovili, da je učinkovitost zdravljenja s

fluvoksaminom večja ob prisotnosti vsaj enega alela L, odgovor na zdravljenje s paroksetinom ob prisotnosti alela S pa slabo učinkovit in počasen (2, 7, 13).

Zanimiv za nadaljnje FG raziskave bi lahko bil tudi polimorfizem VNTR v intronu 2 gena *5-HTT*, ki prav tako vpliva na raven izražanja mRNA za SERT (14).

3.1.1.5 Dopaminski sistem

Nekateri antidepressivi delujejo tako, da spodbudijo prenos signalov v sinapsah z dopaminom. Dopamin ima med drugim pomembno vlogo pri usmerjanju pozornosti, vpliva na procese učenja in spominske funkcije, motivacijo in občutke zadovoljstva. Raziskave kažejo, da zvečane koncentracije DA v OŽS oslabijo terapevtske učinke antidepressivov (2).

3.1.1.5.1 Gen za dopaminski receptor D₂

Dopaminski receptor D₂ ima verjetno ključno vlogo pri uravnavanju apetita. Sklopljen je s proteinom G in zavira aktivnost adenilat-ciklaze, s tem pa zmanjšuje količino nastalega cAMP. V kodirajočem področju gena za receptor D₂ (gen *DRD2*) je prisotno polimorfizem Ser311Cys. Različica s cisteinom manj učinkovito zavira adenilat-ciklazo (2). Klinični FG pomen te ugotovitve bo potrebno opredeliti v nadaljnjih študijah.

Za polimorfizem *Taq1A* v genu *DRD2* so v poskusih *in vitro* v primeru prisotnosti alela A1 dokazali manjšo gostoto receptorjev D₂. V ustrezni klinični FG študiji so potrdili, da se pri bolnikih z alelom A1 receptorji hitreje nasičijo z DA. Bolniki so posledično bolj dovzetni za razvoj ADR, povezanih s prekomerno stimulacijo dopaminskega sistema (ekstrapiramidni simptomi) (7).

3.1.1.5.2 Gen za prenašalec za dopamin

Veliko SSRI ima afiniteto za prenašalec za DA na presinaptičnem nevronu (DAT - dopamine reuptake transporter). Povezave med VNTR v genu *DAT* in ADR pri uporabi SSRI niso uspeli potrditi (7).

3.1.1.6 Gen za sintazo dušikovega oksida

Sintaza dušikovega oksida (NO-sintaza, NOS) je encim, ki katalizira pretvorbo L-arginina v dušikov oksid (NO). Med številnimi fiziološkimi vlogami, ki jih ima NO kot signalna molekula, je tudi vpliv na sinaptično plastičnost, posledično na učenje in spomin. V OŽS so potrdili prisotnost dveh izooblik encima NOS, in sicer NOS1 in NOS3 (2), ki imata morda pomembno vlogo tudi pri učinkih antidepressivov. Bolniki z depresijo imajo značilno večje plazemske koncentracije NO kot zdravi posamezniki, torej je aktivnost NOS pri bolnikih verjetno zvečana. Poleg tega antagonisti NOS izzovejo podobne učinke OŽS kot antidepressivi.

Rezultati edine dosedanje klinične FG študije kažejo, da polimorfizem C276T v genu *NOS1* verjetno ni povezan z večjim tveganjem za razvoj depresije in ne vpliva na učinkovitost zdravljenja s fluksetinom v japonski populaciji bolnikov (2).

3.1.1.7 Gen za angiotenzin-konvertazo

Encim angiotenzin-konvertaza (ACE), imenovan tudi kininaza II, katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II. Najbolj raziskana je vloga ACE v uravnavanju krvnega tlaka, vendar ta encim opravlja še številne druge fiziološke funkcije. Aktivnost ACE v ŽS je povečana pri bolnikih, nagnjenih k samomorilnosti (1). Izboljšanje razpoloženja je (želen) stranski učinek zaviralcev ACE. V etiologijo depresije je

vpletena tudi snov P, ki jo razgrajuje ACE (2). Gen *ACE* nosi zapis za dve izoobliki encima. Kar približno 50% raznolikosti v plazemskih koncentracijah ACE med posamezniki je posledica polimorfizma indel v intronu 16 gena *ACE* (2). Klinična FG študija pri belcih je pokazala, da se je bolnikom, pri katerih je bil prisoten alel z delecijo, klinična slika depresije po štirih tednih zdravljenja s SSRI značilno izboljšala. Prav tako je bil pri navedenih bolnikih čas trajanja potrebne hospitalizacije značilno krajši v primerjavi z bolniki s prisotnim alelom z insercijo. Prisotnost alela z delecijo verjetno vpliva tudi na hitrejši terapevtski odziv antidepresivov, medtem ko so pri homozigotih z dvema aleloma z insercijo opazili zakasnen terapevtski učinek (15). Zgornjim ugotovitvam nasprotujejo rezultati nedavne študije, v kateri polimorfizma indel niso uspeli povezati z antidepresivnim učinkom fluoksetina (16).

3.1.1.8 Gen za interleukin 1 β

Interleukin 1 β (IL-1) je skupno ime za dva različna proteina, IL-1 α in IL-1 β , ki sodita v družino regulacijskih in vnetnih citokinov. V akutni fazi depresije je dokazano aktiviran vnetni obrambni sistem (17). Plazemske koncentracije IL-1 so pri bolnikih z depresijo in distimijo povišane (2). IL-1 pri samicah podgan povzroča značilen vzorec obnašanja: motorično manjzavzvitost, motnje spanja, zaspanost, anoreksijo, izgubo telesne mase, hiperalgezijo, zmanjšano željo po druženju, spolno disfunkcijo (2). Klinična FG študija je pokazala, da so imeli depresivni bolniki s homozigotnim genotipom -511T/T SNP-ja -511C/T v promotorju gena *IL-1 β* depresivne simptome izražene v blažji obliki in so se učinkoviteje odzvali na zdravljenje s fluoksetinom kot bolniki s prisotnim alelom -511C (18).

3.1.1.9 Geni za ionotropne receptorje za glutamat

Glutamat je ključen ekscitacijski prenašalec v OŽS. V klinični FG študiji so ugotovili povezavo med nekaterimi genetskimi različicami v ionotropnih receptorjih za glutamat in samomorilnimi mislimi, in sicer: genotipa C/C (SNP rs2518224) v genu *GRIK2* (kodira podenoto kainatnega receptorja za glutamat GluR6) ter alela G (SNP rs4825476) v genu *GRIA3* (kodira podenoto AMPA3 glutamatnega receptorja AMPA) (19). Navedeni rezultati kažejo, da bo potrebno za poglobljeno razumevanje etiologije depresije ter farmakoterapije z antidepresivi podrobneje preučiti tudi pomen prenosa signalov v sinapsah z glutatomom.

3.1.1.10 Gen za vezavni protein 1 za odzivne elemente za ciklični adenzin monofosfat

Po aktivaciji postsinaptičnih receptorjev za monoaminske prenašalce pride do stimulacije signalnih poti, posredovanih s cAMP. Posledica je indukcija transkripcijske aktivnosti različnih genov. Pri tem ima pomembno vlogo protein CREB1, tj. vezavni protein 1, ki veže odzivne elemente za cAMP. Polimorfizem rs4675690 na 3'-koncu v genu *CREB1* so v klinični FG študiji povezali s samomorilnimi mislimi. V tem genu bi bilo smiselno iskati tudi potencialno klinično relevantne genske polimorfizme za napoved uspešnosti zdravljenja s SSRI (7).

3.1.1.11 Gen za adrenergični receptor β_1

Gen *ADRB1* nosi zapis za adrenergični receptor β_1 , kateri je v OŽS pomembno udeležen v uravnavanju procesov, povezanih z obnašanjem, razpoloženjem, spominom, z neuroendokrinimi in avtonomnimi funkcijami. Imel naj bi tudi pomembno vlogo pri posredovanju učinkov antidepresivov. Polimorfizem G1165C v kodirajočem področju gena *ADRB1* vodi do zamenjave glicina z

argininom na mestu 389 v receptorski molekuli (Gly389Arg). Če je prisoten alel 1165C, je aktivnost adenilat-ciklaze večja. Klinična FG študija je pokazala povezavo med prisotnostjo homozigotnega genotipa C/C ter bolj učinkovitim in hitrejšim odzivom na zdravljenje s SSRI (2).

3.1.1.12 Gen za podenoto β_3 proteina G

Proteini G so ključne komponente znotrajceličnih signalnih poti v vseh celicah v telesu, tudi v nevronih. V trimerni obliki so neaktivni in povezani z receptorjem, imajo pa sposobnost disociacije monomera α od dimera β - γ , pri čemer se z dimera β - γ odcepi gvanozin-trifosfat (GTP) in se poveže s podenoto α . Pri kroničnem dajanju fluoksetina podganam so ugotovili, da oslabi vezava GTP na podenoto γ , posledica pa je desenzitizacija serotoninskih receptorjev 5-HT_{1A} (2). Podenoto β lahko razdelimo na tri podtipa: 1, 2 in 3. Polimorfizem C825T v genu za podenoto β_3 proteina G (gen *GNB3*) vpliva na hitrost signalne transdukcije. Klinična FG študija pri belcih je pokazala, da se bolniki s genotipom T/T najbolje odzovejo na zdravljenje z antidepresivi (2). Navedenega v japonski populaciji niso uspeli potrditi (10).

3.1.1.13 Gen za fibroblastni rastni dejavnik 2

Fibroblastni rastni dejavnik 2 (FGF2 - basic fibroblast growth factor) je verjetno udeležen v procesih sinaptične plastičnosti in nevrogeneze. Nizke koncentracije proteina FGF2 so značilno povezane s prisotnostjo anksioznosti. Pri bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, so potrdili povečane koncentracije proteina FGF2. Polimorfizem rs1449683 v genu *FGF2* se je izkazal kot dober napovedni označevalec za koncentracijo mRNA in proteina FGF2 (2). V klinični FG študiji v japonski populaciji so ugotovili povezavo alela T polimorfizma rs1449683 ter alela C polimorfizma rs308393 v genu *FGF2* z bolj učinkovitim farmakološkim odgovorom na zdravljenje s SSRI. Prav tako so z večjo učinkovitostjo zdravljenja povezali haplotip rs308447T-rs308393C-rs1449683T (10).

3.1.2 Kandidatni geni na nivoju farmakokinetike

3.1.2.1 Gen za P-glikoprotein

V novejši študiji so ugotovili povezavo med genetskimi različicami v genu za P-glikoprotein (*ABCB1*), prenašalni protein za zdravila, in antidepresivnimi učinki, vendar bo zanesljivost tega rezultata potrebno potrditi v nadaljnjih študijah (20).

3.1.2.2 Geni za presnovne encime

Glavni presnovni encimi sodijo v družino jetrnih citokromov P450 (CYP), ki katalizirajo oksidacije in redukcije številnih endogenih in eksogenih spojin, tudi zdravil. V genih za CYP-e so prisotni številni genetski polimorfizmi, ki pomembno vplivajo na aktivnost encimov in s tem na hitrost presnavljanja zdravil. Encimi CYP katalizirajo tudi presnovne reakcije mnogih antidepresivov. Različni SSRI tudi aktivirajo oz. zavirajo specifične CYP-e (2).

3.1.2.2.1 Gen za citokrom P450 2D6

Za gen *CYP2D6* je opisanih več kot 75 SNP-jev. Nekateri med njimi vodijo v nizko stopnjo ali celo odsotnost aktivnosti encima CYP2D6. Posledica so povišane koncentracije zdravila, ki se presnavlja s tem encimom, in s tem močnejši učinki zdravila, lahko tudi ADR. Fenotipsko so taki posamezniki počasni (slabi) presnavljalci (PM - poor metabolisers). Najpogostejši med aleli *CYP2D6*, kateri vodijo v odsotnost encimske aktivnosti, je alel *CYP2D6**4. Prisoten je pri

približno 5-10% belcev, medtem ko je v drugih rasah značilno manj pogost (2).

Nekateri SNP-ji v genu *CYP2D6* ter prisotnost več kopij gena *CYP2D6* zvečajo aktivnost encima CYP2D6. Posledica so manjše plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo s tem encimom. Ti posamezniki so fenotipsko močni presnavljalci (UM - ultrarapid metabolisers), zato bo pri njih farmakološki odgovor na zdravljenje s standardnimi odmerki zdravila najverjetneje nezadosten oz. odsoten (2).

Številni SSRI zavirajo encim CYP2D6: paroksetin, norfluoksetin, fluoksetin, sertralini, fluvoksamin, citalopram (navedeni po padajoči moči inhibicije) (2).

V klinični praksi se je bolnikov fenotip CYP2D6 doslej določal z merjenjem plazemske koncentracije 4-hidroksidebrizokina, metabolita debrizokina. Slednji je selektivni substrat za encim CYP2D6. Od nedavnega pa je na voljo mikromreža DNA za določitev bolnikovega genotipa *CYP2D6* (in *CYP2C19*), na osnovi katerega predvidimo bolnikov fenotip (7).

3.1.2.2.2 Gen za citokrom P450 2C19

V genu *CYP2C19* so številni genetski polimorfizmi, ki pomembno določajo stopnjo katalitične aktivnosti izooblik encimov CYP2C19. Frekvenca fenotipa PM za encim CYP2C19 je pri belcih ocenjena na 2-5%, pri orientalcih pa na 20% (2). Trenutno še ni narejene klinične FG študije o vplivu posameznih genetskih polimorfizmov v genu *CYP2C19* na farmakološki odgovor na zdravljenje s SSRI (7).

4 Sklep

Število kandidatnih genov in klinično pomembnih genetskih polimorfizmov za napoved uspešnosti zdravljenja depresije s SSRI strmo narašča. Mnoge od dosedanjih kliničnih farmakogenomskih študij so dale nasprotujoče rezultate. Vzroki so verjetno v neenotnih kriterijih za sodelovanje bolnikov v raziskavah, v različnih terapevtskih protokolih, relativno majhnem številu preiskovancev ter v relativno kratkem času spremljanja bolnikov po začetku zdravljenja s SSRI. Kljub temu posamezne genetske različice v smislu značilnih povezav z izidom zdravljenja s SSRI izstopajo. Verjetno bo v prihodnosti vsaj nekatere med njimi mogoče in smiselno upoštevati pri izboru optimalnega zdravljenja za posameznega bolnika. FG informacije bo potrebno vključiti tudi v povzetke glavnih značilnosti zdravila (SmPC-je) ter v navodila za paciente (PIL-e).

Novejše raziskave so odprle tudi vpogled v nekatere nove molekularne mehanizme etiologije depresije in potencialnih možnosti zdravljenja z antidepresivi (21, 22).

5 Literatura

1. Kores-Plesničar B. Epidemilogija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije. Farm vestn 2006; 57: 241-244.
2. Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacogenomics J 2004; 4: 233-244.

3. Nielsen DM. Corticotrophin-releasing factor type-1 receptor antagonists: the next class of antidepressants? Life Sci 2006; 78: 909-919.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Churchill Livingstone 2007: 712-723.
5. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. BIOS Scientific Publishers Limited, 1996: 267-272.
6. Kalow W, Meyer UB, Tyndale RF. Pharmacogenomics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Taylor & Francis Group 2005.
7. Thomas KL, Ellingrod VL. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. Pharmacotherapy 2009; 29: 822-831.
8. Arias B, Serretti A, Lorenzi C et al. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. J Affect Disord 2006; 90: 251-256.
9. Illi A, Setälä-Soikkeli E, Kampman O et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. Psychiatry Res 2010; 176: 85-87.
10. Kato M, Wakeno M, Okugawa G et al. Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 1041-1044.
11. Kato M, Fukuda T, Wakeno M et al. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009; 150B: 115-123.
12. Lesch K, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274: 1527-1530.
13. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. Mol Psychiatry 1998; 3: 508-511.
14. Kaiser R, Müller-Oerlinghausen B, Filler D et al. Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. Am J Med Genet 2002; 114: 323-328.
15. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P et al. Possible influence of the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. Mol Psychiatry 2001; 6: 258-259.
16. Hong CJ, Wang YC, Tsai SJ. Association study of angiotensin I converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. J Neural Transm 2002; 109: 1209-1214.
17. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. Mol Psychiatry 1999; 4: 317-327.
18. Yu YW, Chen TJ, Hong CJ et al. Association Study of the interleukin-1beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 1182-1185.
19. Laje G, Paddock S, Manji H et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. Am J Psychiatry 2007; 164: 1530-1538.
20. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. Neuron 2008; 57: 203-209.
21. Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2010; 67: 133-138.
22. Laje G, Perlis RH, Rush AJ et al. Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results. Psychiatr Serv 2009; 60: 1446-1457.