**Il polimorfismo genetico SOD2 (rs4880) non ha alcun impatto sulla risposta al trattamento antidepressivo e sui biomarcatori infiammatori nei pazienti depressi**

*A cura della Dott.ssa Sarah Allegra*

Il disturbo depressivo maggiore (MDD) è la principale causa di disabilità in tutto il mondo e colpisce circa 350 milioni di individui. Tuttavia, solo un terzo dei pazienti con MDD raggiunge la remissione completa con un trattamento antidepressivo di prima linea (AD). Pertanto, sarebbe utile identificare i fattori, inclusi i biomarcatori, che possono prevedere la risposta al trattamento dell'AD. Diverse indagini cliniche e studi preclinici suggeriscono che i processi infiammatori sono correlati e potrebbero essere coinvolti nell'insorgenza e/o nella progressione della MDD, e quindi le proteine ​​infiammatorie potrebbero essere utilizzate come biomarcatori. Infatti, l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) mostrano livelli plasmatici più elevati nei pazienti depressi rispetto ai controlli. Allo stesso modo, i livelli plasmatici di proteina C-reattiva (CRP) sono più elevati nei pazienti depressi rispetto ai volontari sani (Howren MB et al. *Psychosom Med*. 2009, 71(2):171–86.). Nei pazienti che rispondono al trattamento con farmaci antidepressivi è stata riportata una riduzione dei livelli plasmatici di IL-6, TNF-Alpha e CRP (O’Brien SM et al. *Br J Psychiatry*. 2006, 188(05):449–52.). Inoltre, in pazienti brasiliani con ipercolesterolemia, che presentano una componente infiammatoria osservata nella MDD, l'impatto del polimorfismo genetico superossido dismutasi 2 (SOD2 rs4480) è stato associato alla risposta alla rosuvastatina. I pazienti SOD2 Ala-carrier hanno avuto una risposta migliore alla rosuvastatina sui parametri lipidici e infiammatori rispetto ai portatori di genotipo Val/Val. Negli Ala-carrier è stata osservata una maggiore riduzione dei livelli plasmatici di IL-6, TNF-alfa e CRP. Nei portatori di genotipo Val/Va, la produzione di citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF-alfa è aumentata mentre quella delle citochine anti-infiammatorie IL-10 è stata ridotta (Duarte T et al. *Pharmacogenomics J.* 2016, 16(6):501–6.).

Quindi, l’obiettivo primario degli autori è stato valutare l'associazione del polimorfismo rs4880 con la risposta e la remissione al trattamento antidepressivo in pazienti con un episodio depressivo maggiore (MDE). L’obiettivo secondario è stato valutare in questi pazienti l'associazione del polimorfismo rs4880 con i parametri antinfiammatori prima e dopo il trattamento antidepressivo.

Lo studio terapeutico prospettico (6 mesi) e multicentrico ha compreso 624 pazienti affetti da MDE in un contesto di MDD (DSM-IV-TR) (coorte METADAP), trattati con antidepressivi in monoterapia. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina (SNRI). Sono stati valutati per i sintomi della depressione all'inizio del trattamento (M0) e un mese (M1), tre mesi (M3) e sei mesi (M6) dopo. Il DNA dai linfociti è stato estratto da 1 mL di campione (kit Puregene, Gentra systems, Minneapolis, USA). La genotipizzazione SNP è stata eseguita con un saggio di genotipizzazione SNP TaqMan (Applied Biosystems, Courtaboeuf, Francia). La discriminazione allelica è stata eseguita con il sistema Real-Time PCR QuantStudio 7 Flex (Applied Biosystems). Sono stati ottenuti tre gruppi di genotipi: wild-type omozigote (Val/Val), eterozigote (Val/Ala) e mutato omozigote (Ala/Ala). Per valutare l’MDE è stata utilizzata la scala HDRS-17. Il punteggio è compreso tra 0 e 52. Più alto è il punteggio, più grave è l'MDE. I rispondenti sono stati definiti da una riduzione del punteggio HDRS di almeno il 50% dal basale al follow-up. I remittenti sono stati definiti come pazienti con un punteggio HDRS inferiore o uguale a 7. I livelli plasmatici di citochine proinfiammatorie (IL-1B, IL-6, TNF-Alpha) e antinfiammatorie (IL-10) sono stati valutati con protocollo ELISA (V-Plex Pro-inflammatory Panel 1 Human – MasoScale Discovery, Gaithersburg, MD, USA).

R 3.4.4 è il programma utilizzato per l'analisi statistica e il livello di significatività è stato impostato su un valore p di 0,05.

Sono stati analizzati 484 pazienti, principalmente donne (68,6%; n = 332). La loro età media era di 45.4 anni. Il punteggio medio della scala Hamilton Depression Rating (HDRS) al basale era 24,8. Il 73,8% (n = 353) pazienti presentava una MDD ricorrente e l'età media dell'insorgenza della MDD era di 35,1 anni. 440 pazienti (90,9%) erano caucasici. Al basale, il gruppo di Ala-carrier comprendeva 361 (74,6%) pazienti e il gruppo Val/Val ne comprendeva 123 (25,4%). I pazienti Ala-carrier erano significativamente più anziani rispetto ai Val/Val. 113 pazienti (23,3%) hanno abbandonato prematuramente dopo 1 mese, 213 (44,0%) dopo 3 mesi e 278 (57,4%) dopo 6 mesi di trattamento. Le ragioni principali per l'abbandono sono state la modifica della monoterapia con AD, l'uso di farmaci non autorizzati o la perdita del follow-up. A causa dell'abbandono, i punteggi HDRS erano disponibili, rispettivamente, per 283 pazienti Ala-carrier e 88 pazienti Val/Val dopo 1 mese, 211 e 60 dopo 3 mesi e 161 e 45 pazienti dopo 6 mesi. I punteggi di HDRS, i tassi di risposta e di remissione non erano significativamente differenti tra Ala-carrier e pazienti Val/Val. Di conseguenza, non vi era alcuna differenza significativa per la CRP plasmatica, le citochine proinfiammatorie (IL-1B, IL-6, TNF-Alpha) e le citochine antiinfiammatorie (IL-10) tra Ala-carrier e pazienti Val/Val.

Poiché il disturbo depressivo maggiore è associato ad anomalie dello stress infiammatorio e ossidativo, il metabolismo degli anioni superossido potrebbe essere coinvolto nella non risposta ai farmaci antidepressivi. Poiché gli anioni di superossido sono metabolizzati dalla SOD2 nei mitocondri, glia autori deciso di esplorare l'associazione del polimorfismo SOD2 rs4880 e la risposta al trattamento antidepressivo nei pazienti con MDD. Nonostante il polimorfismo genetico funzionale SOD2 rs4880 sia responsabile di una riduzione del 40% dell'attività enzimatica e sia stato associato alla risposta antinfiammatoria della rosuvastatina, in queste analisi non è stata trovata alcuna associazione tra questo polimorfismo e la risposta al trattamento farmacologico antidepressivo, o con i livelli di citochine plasmatiche e CRP dopo la terapia. I principali punti di forza dello studio sono stati la grande dimensione del campione, il follow-up a lungo termine (6 mesi) e l’omogeneità in termini di diagnosi. Ma aveva alcune limitazioni: si trattava di uno studio non randomizzato e il trattamento veniva scelto dallo psichiatra in base alla sua valutazione clinica e alla propria esperienza. Ulteriori studi dovrebbero concentrarsi sull'associazione tra altri polimorfismi coinvolti nei percorsi di stress ossidativo e la risposta ai farmaci antidepressivi.

Il polimorfismo SOD2 rs4880 non è stato associato né alla risposta antidepressiva né ai livelli di citochine e CRP, in pazienti con disturbo depressivo maggiore.

**Parole chiave:** disturbo depressivo maggiore, antidepressivi, SOD2*.*

**Riferimento bibliografico**

[[El Kader Ait Tayeb A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SOD2+genetic+polymorphism+(rs4880)+has+no+impact+on+6-month+response+to+antidepressant+treatment+and+inflammatory+biomarkers+in+depressed+patients)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=El%20Kader%20Ait%20Tayeb%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31904901) [et al. [Basic Clin Pharmacol Toxicol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SOD2+genetic+polymorphism+(rs4880)+has+no+impact+on+6-month+response+to+antidepressant+treatment+and+inflammatory+biomarkers+in+depressed+patients) 2020 [Epub ahead of print]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SOD2+genetic+polymorphism+(rs4880)+has+no+impact+on+6-month+response+to+antidepressant+treatment+and+inflammatory+biomarkers+in+depressed+patients)