



Alcune considerazioni sulla farmacogenetica della risposta agli antidepressivi

Tobia Andrea Veglia, Ester Messina, Guido Nosari, Pierluigi Politi

Department of Brain and Behavioral Sciences, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

Alcune considerazioni sulla farmacogenetica della risposta agli antidepressivi

Sebbene da più di quarant'anni siano disponibili trattamenti efficaci per i disturbi dell'umore e d'ansia, il 30-50% dei pazienti depressi non risponde in modo adeguato al primo trattamento con antidepressivi. Si ritiene che i fattori genetici svolgano un importante ruolo nel determinare sia la variazione della risposta al trattamento che l'incidenza degli effetti collaterali. L'obiettivo della farmacogenetica è l'individuazione di marker predittivi della risposta agli agenti psicofarmacologici, utilizzati nella terapia dei disturbi psichiatrici, e l'attuazione di una terapia farmacologica psichiatrica personalizzata. In questo campo sono stati ottenuti risultati promettenti per molte varianti di geni coinvolti nella farmacocinetica o nella farmacodinamica degli antidepressivi: tra cui i geni per il trasportatore della serotonina (5-HTT), per il recettore serotoninergico e per la pompa di efflusso presente nella barriera ematoencefalica (ABCB1). Inoltre alcuni dei geni associati con la risposta al trattamento ed i geni codificanti per i citocromi P450 sono risultati implicati nell'incremento del rischio di sviluppare effetti collaterali legati alla terapia con antidepressivi. Nell'ultima decina di anni è stato pubblicato un elevato numero di studi sulla farmacogenetica degli antidepressivi, ma i risultati appaiono contrastanti e non possono essere applicati nella pratica clinica. Questo articolo descrive i recenti sviluppi nel campo della farmacogenetica psichiatrica, focalizzando l'attenzione sui polimorfismi implicati nella risposta agli antidepressivi.

Some considerations about pharmacogenetics of antidepressant response

Although effective treatments for mood and anxiety disorders have been available for more than 40 years, 30-50% of depressed patients do not respond sufficiently to first-line treatment with antidepressants. Genetic factors are supposed to play a major role in both variation of treatment response and incidence of adverse effects to medication. The aim of pharmacogenetics is to provide predictive markers for the response to psychopharmacologic agents in the therapy of psychiatric disorders and in that ways to provide a real personalized psychiatry. Promising findings exist for several variants in candidate genes involved in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of antidepressants. These include association findings in the serotonin transporter gene (5-HTT), serotonin receptor genes and a gene coding an efflux pump in the blood-brain-barrier (ABCB1). Important candidate genes increasing risk for side effects include some of the genes associated with treatment response and cytochrome P450 genes. A high number of studies on pharmacogenetics of antidepressants have been published during the past ten years. However, contradictory results still limit clinical use of these findings. This article describes recent developments in the field of psychiatric pharmacogenetics and focuses on antidepressant response.

Introduzione

I disturbi psichiatrici sono patologie comuni, che insorgono precocemente nella vita e solitamente perdurano per tutto il suo decorso, e sono caratterizzati da un elevato livello di mortalità. Nel mondo circa un adulto ogni cinque è affetto da disturbo depressivo maggiore [1] e perciò questa patologia costituisce una seria minaccia per la popolazione, non solo in termini di incremento della mortalità legato ai suicidi [2], ma anche perché questo disturbo incide grandemente sulla spesa sanitaria pubblica [3] ed è la massima causa di disabilità lavorativa [4]. È stato calcolato che nel 2004 i costi legati alla depressione hanno costituito l'1% delle spese totali dei paesi europei [5]. Inoltre la qualità della vita legata alla salute (HRQoL) nel disturbo depressivo maggiore è inferiore rispetto a quella della popolazione generale [6] e può essere comparata con quella riscontrabile nei disordini fisici severi [7].

Sebbene i farmaci antidepressivi si siano dimostrati efficaci nel trattamento dei sintomi depressivi e causino un incremento della HRQoL, circa un terzo dei pazienti con disturbo depressivo maggiore non risponde al trattamento con questi farmaci e solo il 20-40% raggiunge una remissione dalla patologia [8]. Alcuni studi [9-10] hanno dimostrato che le cause di questa povera risposta agli antidepressivi è da ricercarsi nell'eterogeneità clinica, nell'incertezza diagnostica, nella comorbidità, nei fattori ambientali, sociali e genetici. L'identificazione di biomarker genetici, che possano aiutare a predire la risposta della terapia con gli antidepressivi e che guidino alla scelta di un corretto trattamento per il disturbo depressivo maggiore, apporterebbe grandi innovazioni nella pratica clinica corrente.

Considerando i risultati di alcuni lavori [11], appare chiaro che la farmacogenetica potrebbe essere un valido strumento per migliorare l'efficacia della terapia della depressione maggiore, fungendo da aiuto nella scelta del farmaco in base al profilo genetico individuale del paziente.

Scopo del lavoro

In questo articolo mi concentrerò su un ambito della farmacologia che ha acquisito grande importanza negli ultimi anni per i risultati e per le molteplici implicazioni clinico-terapeutiche: la farmacogenetica. In particolare riporterò le ultime conoscenze presenti in letteratura sulle molecole le cui mutazioni, dovute a polimorfismi genetici, causano variazioni della risposta al trattamento con i farmaci antidepressivi.

Con il termine depressione viene indicata una patologia dell'umore che colpisce circa il 15% della popolazione e che è caratterizzata da un insieme di sintomi cognitivi, comportamentali, somatici ed affettivi che, nel loro insieme, sono in grado di diminuire in maniera da lieve a grave il tono dell'umore, compromettendo il funzionamento della persona, nonché le sue abilità ad adattarsi alla vita sociale. La depressione non è quindi, come spesso ritenuto, un semplice abbassamento dell'umore, ma un insieme di sintomi più o meno complessi che alterano anche in maniera consistente il modo in cui una persona ragiona, pensa e raffigura se stessa, gli altri e il mondo esterno.

Si definisce come farmacogenetica una branca della farmacologia che studia come i geni possono condizionare la risposta ad un farmaco, sia in termini d'efficacia sia di insorgenza di effetti collaterali. Differenti eventi biologici (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione) avvengono dopo la somministrazione di un farmaco e le interazioni fra questi eventi costituiscono la risposta globale del farmaco.

Materiali e metodi

I dati utilizzati per quest'analisi sono stati individuati attraverso una ricerca sul database di Pubmed relativa alla farmacogenetica della risposta agli antidepressivi e degli effetti collaterali ad essi correlati. Sono stati scelti tra i lavori pubblicati quelli in lingua inglese fino al dicembre del 2012.

Risultati

Uno dei più importanti punti deboli della terapia con gli agenti psicofarmacologici è la loro assenza d'efficacia in molti dei pazienti e la comparsa di effetti avversi che ne limitano sia l'efficacia terapeutica che la compliance. Perciò la disponibilità di marker predittivi per la risposta agli psicofarmaci nella terapia dei disordini psichiatrici sarebbe molto utile per la pratica clinica e permetterebbe di avvicinarsi ad una terapia farmacologica personalizzata per i disturbi psichiatrici.

Il trattamento antidepressivo è normalmente prescritto seguendo un approccio sperimentale e facendo uso del principio dell'errore, che consiste nel provare a somministrare una terapia farmacologica al paziente e nel verificare se si ottiene una risposta soddisfacente, nel caso contrario si cambia farmaco o dosaggio. Questa metodica espone il paziente ad un elevato rischio di fallimento, peggioramento del sintomo ed eventuali effetti collaterali. Altro aspetto di non scarsa importanza da considerare è che una parte rilevante dei pazienti non riceve benefici dalla terapia farmacologica, infatti il grado di risposta stimato è del 55-75 %, mentre la completa remissione entro dodici settimane si ha solamente in un terzo dei pazienti trattati [12].

Negli ultimi anni è risultato evidente come i fattori genetici svolgano un ruolo fondamentale nella risposta ai farmaci antidepressivi e nell'incidenza degli effetti collaterali ad essi correlati. L'identificazione di varianti nei geni implicati nella risposta agli antidepressivi è il principale obiettivo degli studi farmacogenetici [13]. La variabilità nella risposta al farmaco è un fenomeno molto complesso e può essere attribuito a diversi fattori fisiologici ed ambientali. Dalla letteratura emerge come un gran numero di geni sia coinvolto nella regolazione di questi processi e come la risposta al farmaco non possa essere considerata semplicemente un tratto mendeliano, poiché non regolata dal principio un gene/un fenotipo che sta alla base di questo tipo d'ereditarietà. L'impatto di un singolo gene nella risposta ad un farmaco dipende dalle interazioni fra fattori genetici, ambientali e psicologici. I polimorfismi genetici possono interessare sia la farmacocinetica, per esempio la concentrazione plasmatica o l'emivita del farmaco, sia il meccanismo di azione del farmaco, cioè la farmacodinamica.

La farmacocinetica degli antidepressivi

Negli ultimi anni si sono svolti molti studi farmacogenetici sull'influenza dei polimorfismi genetici sulla farmacocinetica dei farmaci e i risultati ci trasmettono un cauto ottimismo. I due soggetti più studiati sono stati la famiglia della citocromo P450 e la P-glicoproteina.

La famiglia del citocromo P450 è una superfamiglia enzimatica di emoproteine presente in tutti i domini dei viventi (sono note più di 7700 distinte macromolecole di tipo CYP), appartenente alla sottoclasse enzimatica delle ossidasi a funzione mista (o monoossigenasi). I citocromi P450 sono i maggiori attori coinvolti nella detossificazione dell'organismo, essendo in grado di agire su un gran numero di differenti substrati, sia esogeni (farmaci e tossine di origine esterna) che endogeni (prodotti di scarto dell'organismo). Di tutte le isoforme enzimatiche di citocromo P450 finora individuate, solo una piccola porzione, comprendente gli enzimi CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2E1, agisce nel metabolismo dei farmaci. Fra queste l'isoforma più attiva è il CYP3A4, che costituisce circa il 30%

dei citocromi P450 espressi nel fegato (enzimi microsomiali) ed è responsabile del metabolismo del 50% dei farmaci attualmente esistenti. Gli ultimi studi hanno dimostrato che la popolazione mondiale può essere divisa in tre categorie a seconda del polimorfismo genetico del citocromo P450: fast drug metabolisers, very fast drug metabolisers e slow drug metabolisers. Questo è un grande passo avanti per la medicina poiché prima dell'approccio genetico l'unico modo per conoscere la concentrazione ematica del farmaco era la raccolta di un campione di sangue del paziente. Tuttavia la rilevanza della variazione di concentrazione ematica di farmaco è limitata poiché l'efficacia terapeutica del trattamento antidepressivo non è strettamente dipendente dalla sua concentrazione ematica [14]. La genotipizzazione delle mutazioni legate alla farmacocinetica può quindi essere utilizzata in pazienti a rischio di seri effetti collaterali, come risultato di trattamenti o malattie concomitanti, in cui il campionamento del sangue può essere inappropriato. Ad esempio nel caso di pazienti a rischio di aritmia che necessitano di un trattamento con antidepressivi. Infatti alcuni studi [15] hanno riscontrato un'interazione diretta tra la concentrazione di farmaco nel sangue e il grado di interferenza del farmaco con le fasi di depolarizzazione-ripolarizzazione del cuore. Conoscendo in anticipo se il paziente è un poor metaboliser dei farmaci antidepressivi si potrebbero così evitare effetti collaterali potenzialmente fatali.

Altro soggetto degli studi farmacogenetici sulla farmacocinetica dei farmaci antidepressivi è la P-glicoproteina, che è il prodotto del gene polimorfico ABCB1. La P-glicoproteina (P-gp) è una proteina di membrana con funzione di pompa la cui attività nota sembra essere quella di estrudere dal citoplasma sostanze anfipatiche neutre o debolmente basiche penetrate nella cellula consumando energia (ATP). Questa glicoproteina è implicata nella terza fase del metabolismo del farmaco che non riguarda i processi di trasformazione, ma semplicemente il trasporto delle sostanze tra i vari distretti corporei. Non siamo dunque in presenza di enzimi, ma di proteine di trasporto, solitamente collocate sulla membrana plasmatica delle cellule. Perciò possiamo considerarla una sorta di buttafuori delle sostanze estranee dalle cellule. La P-gp è presente in vari distretti cellulari (tubuli renali prossimali, canalicoli biliari, piccolo e grande intestino, dotti pancreatici, surrene, astrociti della barriera ematoencefalica) dove lega una grande varietà di substrati, per lo più idrofobici, estromettendoli dalla cellula, utilizzando energia proveniente dall'idrolisi di ATP. In particolare la P-gp difende i distretti nobili dell'organismo, tra cui il feto e il cervello. La P-gp è espressa nella barriera ematoencefalica e la sua attività regola la capacità degli antidepressivi di raggiungere i neuroni. In letteratura è riportato come le mutazioni nel gene ABCB1, da cui viene trascritta la P-gp, possano provocare un'iperfunzionalità della P-gp con conseguente aumento dell'estrusione e quindi diminuzione di efficacia del farmaco [16].

La farmacodinamica degli antidepressivi

Uno dei principali bersagli dei farmaci antidepressivi è il trasportatore della serotonina, il cui ruolo biologico è di liberare la giunzione sinaptica riassorbendo la serotonina nel neurone presinaptico. I farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) svolgono la loro attività aumentando la concentrazione di serotonina nella fessura sinaptica inibendo la ricaptazione da parte del trasportatore di serotonina. L'aumento del tono serotoninergico provoca una downregulation dei recettori della serotonina dopo un periodo di due o tre settimane che è significativo per il miglioramento dell'umore. Uno dei risultati più replicati in quest'ambito è l'associazione fra l'allele corto/ lungo del promotore del trasportatore di serotonina e gli effetti dei farmaci antidepressivi [17]. L'allele lungo del promotore è caratterizzato da un aumento del grado d'espressione del gene ed i portatori di questo allele possiedono una maggiore densità di trasportatori di serotonina sulla superficie dei neuroni, che può essere legata a una maggiore risposta del sistema serotoninergico ai farmaci antidepressivi, poiché il trasportatore di serotonina è il bersaglio chiave degli antidepressivi. L'allele corto corrisponde invece ad una minor espressione del trasportatore di serotonina nella giunzione sinaptica che causa un'elevata concentrazione di serotonina nella fessura sinap-

tica. Questa causa un'iperattività del recettore per la serotonina 1A, che può portare ad una deattivazione a lungo termine della trasmissione serotoninergica. Questo fenomeno può essere correlato alla minor risposta nei pazienti con questa variante al trattamento con antidepressivi serotoninergici. Questa associazione appare essere maggiormente evidente nella popolazione caucasica. Alcuni studi [18] hanno evidenziato come l'allele corto sia associato invece ad una migliore risposta al trattamento antidepressivo con pindolol e litio. In questo trattamento infatti si sfrutta la capacità del litio di indurre l'incremento della densità di siti di ricaptazione della serotonina, così l'incremento di densità di trasportatori dovuti all'azione del litio compensa la condizione dovuta al background genetico associato all'allele corto. L'associazione tra l'allele corto e la risposta peggiore al trattamento con antidepressivi è uno dei casi più evidenti della farmacogenetica degli antidepressivi.

La classificazione in allele lungo e allele corto è una semplificazione poiché esistono mutazioni all'interno delle sequenze ripetute che formano l'allele corto o lungo che danno origine a mutazioni rare che possono influenzare il grado di trascrizione. Ci sono almeno altri tre geni associati al sistema serotoninergico, le cui variazioni sono associate con la risposta agli antidepressivi: i tre geni codificano per il recettore 1A per la serotonina, il recettore 2A e l'enzima triptofano idrossilasi. Il recettore 1A gioca un ruolo di primo piano nel sistema della serotonina ed è coinvolto nei circuiti inibitori che sono presenti sia a livello pre che post-sinaptico. Il grado di trascrizione per il recettore 1A è modulato da una mutazione nella regione regolatrice a monte, la mutazione C(1019)G. L'allele G è associato con una debole interazione con i repressori e quindi si ha un'iperespressione del gene, mentre l'allele C, che è associato a una ipoespressione, è anche connesso con una migliore risposta al trattamento antidepressivo. Non si conosce ancora quale sia il meccanismo che causa questa migliore risposta. Il recettore 2A è uno dei principali effettori del sistema serotoninergico e la cascata molecolare che scatena ha un effetto eccitatorio sul neurone post-sinaptico. Esistono tre variazioni all'interno della regione codificante per il recettore della serotonina 2A che sono implicate nella risposta agli antidepressivi: 5HT2A T(102)C, 5HT2A G(1438)A e 5HT2A C(1420)T. I geni 5HT2A T(102)C e 5HT2A G(1438)A sono linkage disequilibrium e possono essere considerati insieme. L'allele C della variazione T(102)C è associata con effetti più pronunciati al trattamento con gli antidepressivi, sia dal punto di vista del miglioramento dell'umore che sotto il profilo degli effetti collaterali. Il triptofano idrossilasi catalizza per una delle tappe chiave della biosintesi della serotonina ed esistono due isoforme principali di di TPH: l'isoforma 1 e l'isoforma 2. Nel cervello adulto è maggiormente espressa l'isoforma 2, mentre l'isoforma 1 svolge un ruolo importante nello sviluppo del cervello. Esiste una variante dell'isoforma 1, la A218C, che influenza la trascrizione del gene, mentre l'allele A è associato con una risposta più lenta e minore agli antidepressivi. Infatti questo è dovuto al fatto che l'allele A è connesso con una diminuzione della sintesi della serotonina che provoca, durante lo sviluppo del cervello, un adattamento ai livelli diminuiti di serotonina sviluppando interazioni tra i neuroni che utilizzano altri mediatori.

Discussione

Tutte le mutazioni genetiche osservate non raggiungono il supposto 50% di varianza nella risposta agli antidepressivi causato da fattori genetici. Sebbene finora i risultati delle ricerche sono stati scoraggianti, probabilmente a causa dell'inconsistente uso di strategie metodologiche rigorose [19], la farmacogenetica consentirà di scoprire nuovi candidati, anche grazie all'indagine del genoma che suggerirà nuovi candidati da investigare. I risultati dei precedenti studi farmacocinetici appaiono controversi e questa variabilità è probabilmente dovuta a vari fattori confondenti: un singolo farmaco può essere metabolizzato da un enzima specifico, ma il prodotto può essere una molecola attiva metabolizzata da

un enzima differente; le interazioni farmacologiche possono influenzare profondamente l'attività dei citocromi, in un modo che potrebbe essere legato a fattori genetici finora sconosciuti; i farmaci possono essere metabolizzati da una serie di citocromi e quindi tutti questi dovrebbero essere presi in considerazione per predire i livelli ematici del farmaco. Perciò gli studi futuri dovranno tenere in considerazione questi fattori confondenti per poter definire correttamente le varianti genetiche implicate nella farmacocinetica della risposta agli antidepressivi. Inoltre l'impatto clinico delle variazioni genetiche riscontrate nei geni coinvolti nella farmacodinamica della risposta agli antidepressivi è ancora povero. L'attuale conoscenza dell'impatto genetico sulla risposta agli antidepressivi, quindi, non permette di trasferire le evidenze della letteratura scientifica nella pratica clinica. Tuttavia le crescenti evidenze di un'influenza genetica, e di fattori ambientali non ben definiti, nella patogenesi del disturbo depressivo maggiore e nella risposta al trattamento con antidepressivi suggeriscono che ci si sta avvicinando al raggiungimento di un trattamento individualizzato basato sul profilo genetico del paziente.

Conclusioni

Uno degli obiettivi principali della farmacologia moderna in ambito psichiatrico è quello di aiutare quel numeroso gruppo di pazienti che non risponde in modo adeguato alla terapia o che sviluppa importanti effetti collaterali durante il trattamento. La variabilità nella risposta e gli effetti avversi possono essere dovuti alle differenze inter-individuali nelle vie farmacocinetiche e farmacodinamiche dovute a fattori genetici, così come a molti altri fattori non genetici, tra cui la scorretta classificazione della patologia o del sottotipo e fattori ambientali e culturali. Lo studio dei polimorfismi dei geni correlati alla risposta agli antidepressivi potrà portare ad una terapia sempre più mirata e personalizzata che permetterà così di aumentare l'efficacia del trattamento e di ridurre l'insorgenza di spiacevoli effetti collaterali. Inoltre una recente analisi costo-beneficio [20] ha dimostrato, utilizzando i principi e la metodologia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che introdurre un test genetico preliminare per guidare la scelta della terapia farmacologica del disturbo depressivo maggiore potrebbe essere una soluzione efficace dal punto di vista dei costi nei paesi ad alto reddito dell'Europa occidentale, ma non per quelli a medio reddito dell'Europa orientale. Il risultato più eclatante di associazione dimostrato dagli studi farmacogenetici è sicuramente quello riguardante il promotore del gene codificante per il trasportatore della serotonina nella popolazione caucasica, in cui si è potuto osservare che i portatori dell'allele lungo mostrano una migliore risposta al trattamento con antidepressivi. I risultati degli studi farmacogenetici consentiranno in futuro di applicare nella pratica clinica in ambito psichiatrico un approccio personalizzato e centrato sulle caratteristiche genetiche del paziente, grazie all'uso di marker genetici della risposta agli antidepressivi per predire l'efficacia del trattamento con psicofarmaci e la suscettibilità a sviluppare effetti collaterali.

Bibliografia

1. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184(5):386-392.
2. Bradvik L, Mattisson C, Bogren M et al. Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947–1997 severity and gender. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(3):185-191.
3. Watkins KE, Burnam MA, Orlando M et al. The health value and cost of care for major depression. *Value Health* 2009;12(1):65-72.
4. Bender A, Farvolden P. Depression and the workplace: a progress report. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10(7):73-79.
5. Sobocki P, Jonsson B, Angst J et al. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9(2):87-98.

6. Aydemir O, Ergun H, Soygur H et al. Quality of life in major depressive disorder: a cross-sectional study. *Turk Psikiyatri Derg* 2009;20(3):205-212.
7. Buist-Bouwman MA, De Graaf R, Vollebergh WA et al. Functional disability of mental disorders and comparison with physical disorders: a study among the general population of six European countries. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(6):492-500.
8. Ferrier IN. Treatment of major depression: is improvement enough? *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):10-14.
9. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2010;15(5):473-500.
10. Serretti A, Kato M, De Ronchi D et al. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry* 2007;12(3):247-257.
11. Serretti A, Artioli P, Quartesan R. Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(2):61-67.
12. Trivedi MH, Daly EJ. Measurement-based care for refractory depression: a clinical decision support model for clinical research and practice. *Drug Alcohol Depend* 2007;88(12):61-71.
13. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2010;15(5):473-500.
14. Normann C, Horn M, Grunze H. Paroxetine in major depression: correlating plasma concentrations and clinical response. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(3):123-126.
15. Drago A, Fabrizio De Ponti, Diana De Ronchi et al. Strategy for a Genetic Assessment of Antipsychotic and Antidepressant-Related Proarrhythmia. *Curr Med Chem* 2008;15(24):2472-2517.
16. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97(7):3473-3478.
17. Heils A, Mossner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism basic research and clinical implications. *J Neural Transm* 1997;104(10):1005-1014.
18. Benedetti F, Barbini B, Smeraldi E. Lithium Overcomes the Influence of 5-HTTLPR Gene Polymorphism on Antidepressant Response to Sleep Deprivation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008;28(2):249-251.
19. Teo YY. Common statistical issues in genome-wide association studies: a review on power, data quality control, genotype calling and population structure. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(2):133-143.
20. Olgiati P, Bajo E, Bigelli M et al. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36(1):147-154.