

Alicja Kozera-Kępnia,
Karol Jastrzębski, Andrzej Klimek

Received: 17.05.2013

Accepted: 30.05.2013

Published: 28.06.2013

Farmakogenetyczne uwarunkowania lekooporności w padaczce

Pharmacogenetic determinants of drug resistance in epilepsy

Klinika Neurologii i Epileptologii Katedry Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii Katedry Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: 607 144 045, e-mail: alurra.kozera@interia.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego, występującą u około 1% populacji na świecie. Charakteryzuje się występowaniem nawracających napadów o różnej symptomatologii. Szacuje się, że u 30% pacjentów mimo prowadzonego właściwego leczenia przeciwpadaczkowego nadal występują napady drgawkowe. Jest to tak zwane zjawisko lekooporności. W Polsce problem ten dotyczy około 100 000–120 000 chorych. Czynniki predysponującymi do wystąpienia padaczki lekoopornej są: ujawnienie się choroby przed 1. rokiem życia, duża częstotliwość napadów przed rozpoczęciem leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory mózgowej. Niekontrolowane napady padaczkowe pogarszają jakość życia chorych, zwiększając ryzyko urazów, wpływając negatywnie na samopoczucie fizyczne oraz funkcjonowanie psychospołeczne. Chociaż znane są potencjalne czynniki ryzyka, to nadal nie wiadomo, dlaczego u dwóch pacjentów z tym samym rodzajem padaczki lub tym samym typem napadów skuteczność leczenia lekami przeciwpadaczkowymi może być skrajnie różna. Wśród możliwych przyczyn tego zjawiska wymienia się czynniki genetyczne, zmieniające właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne stosowanych leków. Do grupy tych czynników zalicza się: genetycznie uwarunkowany polimorfizm niektórych enzymów mikrosomalnych (CYP2C9, CYP2C19), glikoproteiny P, białka MRP (*multidrug resistance-associated protein*) oraz zaburzenia funkcji farmakodynamicznych receptorów GABA (GABA_A) i kanałów jonowych. Wydaje się, że badania nad mechanizmami lekooporności mogą skutkować wprowadzeniem nowych strategii terapeutycznych. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie wpływu powyżej wymienionych czynników genetycznych na brak skuteczności leczenia w padaczce.

Słowa kluczowe: farmakogenetyka, padaczka lekooporna, cytochrom P450, białka transportujące leki, polimorfizm pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism*, SNP)

Summary

Epilepsy is one of the most common CNS disorders occurring in approximately 1% of the world population. It is characterized by the occurrence of recurrent attacks of varying symptomatology. It is estimated that 30% of patients, despite the appropriate antiepileptic treatment, still experiencing seizures. In this case we are dealing with so-called the phenomenon of drug resistance. In Poland, this problem concerns about 100–120 thousand patients. Predisposing factors for epilepsy include: onset of symptoms before 1 year of age, high frequency of seizures before treatment and structural changes of the brain, including cortical malformations. Uncontrolled seizures affect the patients quality of life, increasing the risk of injury, affecting the physical well-being and psychosocial functioning.

Despite knowing these presumable risk factors for epilepsy, it remains unknown why in the two patients with the same type of epilepsy or the same type of seizure, efficacy of antiepileptic drugs can be extremely different. Potential reasons for this may be genetic factors, changing the pharmacodynamic and pharmacokinetic attributes of antiepileptic drugs. Among these factors is mentioned genetically determined polymorphism of some microsomal enzymes (CYP2C9, CYP2C19), P-glycoprotein, a protein MRP (multidrug resistance-associated protein) and pharmacodynamic malfunction of GABA ($GABA_A$) and ion channels. It seems that research on the mechanisms of drug resistance may lead to the introduction of new therapeutic strategies. This article aims to show the impact of genetic factors to the lack of treatment efficacy in epilepsy.

Key words: pharmacogenetics, drug-resistant epilepsy, cytochrome P450, drug transporter proteins, single nucleotide polymorphism – SNP

Termin *farmakogenetyka*, którego po raz pierwszy użył Vogel w 1959 roku, odnosi się do działu farmakologii klinicznej badającego wpływ czynników genetycznych na działanie i losy leków w organizmie, ze szczególnym uwzględnieniem międzyosobniczych różnic w odpowiedzi na leki⁽¹⁾. Genetyczna podstawa reakcji na leki nie jest nowym zagadnieniem. Pierwsze obserwacje dotyczące zróżnicowanej odpowiedzi na czynniki pochodzenia zewnętrznego poczynił w czasach starożytnych Pitagoras, który zauważył, iż spożycie bobu wywoływało u niektórych osób potencjalnie śmiertelne powikłania. Obecnie wiadomo już, że to genetycznie uwarunkowany niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej jest przyczyną hemolizy krwi po spożyciu bobu (fawizm). W czasie II wojny światowej zaobserwowano, że hemoliza związana z leczeniem malarii występowała znacznie częściej u czarnoskórych żołnierzy amerykańskich, co doprowadziło do wyróżnienia dziedzicznej odmiany dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Doniesienia o znaczeniu klinicznym na temat odmiennej reakcji pacjentów po zastosowaniu tego samego leku pochodzą z końca lat 50. XX wieku i dotyczą przedłużonego działania zwiotczającego suksynylocholinę, uwarunkowanego występowaniem w surowicy atypowej butyrylocholinerazy⁽²⁻⁴⁾.

Międzyosobnicze odmienności genetyczne (polimorfizm genetyczny), będące konsekwencją mutacji w obrębie genomu człowieka, są zazwyczaj przyczyną obserwowanych różnic w aktywności enzymatycznej białek odpowiedzialnych za metabolizm leków. W DNA człowieka często występują miejsca różniące się u poszczególnych osób pojedynczym nukleotydem – jest to polimorfizm pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism*, SNP). Gęstość występowania SNP szacuje się na 1 na 100–300 par zasad, co daje łącznie 30 mln SNP w całym ludzkim genomie⁽⁵⁾.

Rola czynników genetycznych, w tym polimorfizmów genetycznych, a w szczególności ich wpływ na implikacje kliniczne, jest obecnie wyjątkowo szeroko badana w kontekście padaczki lekoopornej.

U większości pacjentów pojedynczy lek przeciwpadaczkowy skutkuje zadowalającą redukcją liczby napadów,

a nawet ich całkowitym ustąpieniem. Jednakże u około 30% chorych występuje tak zwana padaczka lekooporna. W Polsce problem ten dotyczy około 100 000–120 000 pacjentów. Nie ma jednej obowiązującej definicji padaczki lekoopornej. Uogólniając, można stwierdzić, że charakteryzuje się ona występowaniem napadów mimo stosowania optymalnego leczenia. Uważa się, że czynnikami predysponującymi do wystąpienia tego typu padaczki są: ujawnienie się choroby przed 1. rokiem życia, duża częstotliwość napadów przed rozpoczęciem leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory mózgowej⁽⁶⁾.

Chociaż znane są potencjalne czynniki ryzyka padaczki lekoopornej, jak dotąd nie wyjaśniono, dlaczego u dwóch pacjentów z tym samym rodzajem padaczki lub tym samym typem napadów skuteczność leczenia lekami przeciwpadaczkowymi może być skrajnie różna^(7,8). Prawdopodobnymi przyczynami tego zjawiska są czynniki genetyczne odpowiedzialne za zmianę właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych stosowanych leków. W grupie tych czynników wymieniane są: genetycznie uwarunkowany polimorfizm niektórych enzymów mikrosomalnych (CYP2C9, CYP2C19), glikoproteiny P, białka MRP (*multidrug resistance-associated protein*) oraz zaburzenia funkcji farmakodynamicznych receptorów GABA ($GABA_A$) i kanałów jonowych.

BIĄŁKA TRANSPORTUJĄCE LEKI

Zasadniczą rolę w powstawaniu i rozwoju padaczki lekoopornej przypisuje się białkom transportowym (*multidrug transporter proteins*), do których zalicza się między innymi glikoproteinę P oraz białko MRP (*multidrug resistance-associated protein*).

Glikoproteina P (P-gp) należy do rodziny białek transportujących ABC (*ATP-binding cassette transporters*) i może brać udział w transporcie przez błonowy wielu hydrofobowych, kationowych i amfoterycznych substancji, w tym również ksenobiotyków. Kodowana przez gen *MDR1* P-gp jest zależną od ATP pompą, która transportuje substraty zarówno z zewnętrznej, jak i wewnętrznej warstwy błony komórkowej, prowadząc do

zmniejszenia ich wewnątrzkomórkowego stężenia. Początkowo dowiedziono, że gen oporności wielolekowej (*MDR1*) i kodowana przez niego glikoproteina P są czynnikami modyfikującymi odpowiedź komórek nowotworowych na chemioterapię⁽⁹⁻¹²⁾. W późniejszym okresie wykazano również, że P-gp odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu poprzez regulację przezbłonowego transportu wielu innych substancji⁽¹³⁾. Substratami P-gp są leki o często odmiennej budowie i właściwościach farmakologicznych, między innymi przeciwpadaczkowe (fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, felbammat i gabapentyna), immunosupresyjne, glikokortykosteroidy, glikozydy nasercowe, β -adrenolityki, opioidy, antybiotyki makrolidowe, inhibitory proteazy HIV, taksany oraz antracykliny⁽¹⁴⁾. Glikoproteina P uczestniczy ponadto w transporcie niektórych toksyn, takich jak pestycydy, herbicydy, oraz prawdopodobnie wielu innych bliżej nieokreślonych związków o potencjalnych właściwościach neurotoksycznych. Jej obecność wykazano między innymi w barierze krew-mózg, przewodzie pokarmowym, nerkach, korze nadnerczy, łożysku, komórkach układu hematopoetycznego oraz nowotworowych⁽¹⁵⁾. Uważa się, że penetracja leków przeciwpadaczkowych do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zależy od aktywności P-gp w komórkach śródbłonka bariery krew-mózg, neuronach i astrocytach ogniska padaczkorodnego, jak również komórkach rąbka szczerotekczkowego jelita.

Dowodów na faktycznie zmniejszone stężenie leków przeciwpadaczkowych w ognisku padaczkowym dostarczyli Rambeck i wsp.⁽¹⁶⁾ Doświadczenia wykonano metodą mikrodializy u pacjentów poddawanych resekcji tkanki epileptogennej. Wykazano, że stężenie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, lamotryliny, lewetyracetamu i okskarbazepiny) w ognisku wynosiło około 30% stężenia oznaczonego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Tę samą zależność zaobserwowano również dla fenytoiny i topiramatu.

Marchi i wsp.⁽¹⁷⁾ badali *in vitro* neurony, komórki śródbłonka oraz astrocyty wyizolowane z uzyskanych drogą resekcji fragmentów hipokampów i kory nowej chorych z padaczką lekooporną leczonych neurochirurgicznie. We wszystkich tych rodzajach komórek ekspresja białka P-gp była większa w porównaniu z kontrolnymi liniami komórkowymi. Ponadto zbadano przechodzenie fenytoiny do wnętrza astrocytów. Dowiedziono, że jej stężenie w astrocytach „padaczkowych” było istotnie niższe w porównaniu z astrocytami kontrolnymi.

Ponad 10-krotnie większą ekspresję genu *MDR1* w ognisku padaczkorodnym chorych operowanych z powodu padaczki lekoopornej w porównaniu z osobami zakwalifikowanymi do grupy kontrolnej wykazali Tishler i wsp.⁽¹⁸⁾ Stwierdzono, że ekspresja P-gp w komórkach śródbłonka była większa u osób z padaczką lekooporną niż wśród osób grupy kontrolnej z malformacjami naczyniowymi.

Przedstawione powyżej wyniki badań wskazują na udział glikoproteiny P w patogenezie padaczki lekoopornej.

Polimorfizm *MDR1*, kształtujący zmienną ekspresję P-gp, może mieć zatem wpływ na skuteczność leczenia przeciwpadaczkowego. Wzrost ekspresji tego genu prowadzi do zwiększenia ilości glikoproteiny P w komórkach śródbłonka bariery krew-mózg i w astrocytach. Skutkiem tego procesu jest obniżenie parenchymalnego stężenia leków pomimo osiągniętego poziomu terapeutycznego we krwi.

Gen *MDR1* kodujący P-gp zlokalizowany jest na chromosomie 7. (7q21.1) i zawiera 28 eksonów. Jest wysoce polimorficzny. W przeciwieństwie do mutacji polimorfizm genetyczny odpowiada za subtelne zmiany w DNA i dlatego jest łatwo przekazywany kolejnym pokoleniom.

Polimorfizm pojedynczych nukleotydów dotyczy zarówno fragmentu kodującego, jak i niekodującego DNA i może prowadzić do zmiany aminokwasowej kodowanego białka lub poziomu jego ekspresji, a w konsekwencji do zmiany jego budowy bądź funkcji.

Połowa zidentyfikowanych do tej pory SNPs w *MDR1* zlokalizowana jest w części kodującej genu, a jeden z nich, umiejscowiony w eksonie 26., wydaje się mieć znaczenie czynnościowe. Częstość alleli dla większości SNP w regionach kodujących jest niska (8% w etnicznie różnych populacjach). Wyjątek stanowią trzy polimorfizmy pojedynczych nukleotydów: w eksonie 12. (rs1128503, 1236C>T), w eksonie 21. (rs2032582, 2677G>T/A) i w eksonie 26. (rs1045642, 3435C>T). Biologiczne znaczenie alleli powyższych polimorfizmów oraz ich haplotypów jest intensywnie badane w kontekście padaczki lekoopornej⁽¹⁹⁾. Dowiedziono, że wymienione polimorfizmy są w równowadze sprzężeń i kilka z ich haplotypów ma związek z fenotypami i nadekspresją białek⁽²⁰⁻²³⁾. Badania związków pomiędzy polimorfizmami *MDR1* a odpowiedzią na leczenie przeciwpadaczkowe prowadzone na różnych etnicznie populacjach przyniosła jak do tej pory sprzeczne wyniki. Należy podkreślić, iż większość danych z literatury światowej dotyczy polimorfizmu pojedynczych nukleotydów *MDR1* 3435C>T (rs1045642). U pacjentów z padaczką lekooporną w badaniach van Vlieta i wsp. oraz Lazarowskiego i wsp. genotyp C3435T/CC jest związany ze wzrostem ekspresji P-gp, która wpływa na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu^(24,25). Siddiqui i wsp.⁽²⁶⁾ poddali ocenie częstość występowania genotypu C3435T/CC u 200 chorych na padaczkę oporną na leczenie, u 115 z dobrą odpowiedzią na leki oraz w grupie 200 osób niechorujących na padaczkę. Stwierdzili, że genotyp C3435T/CC częściej niż genotyp TT występuje u chorych z opornością na leczenie. Podobnie Soranzo i wsp. na podstawie własnej analizy opisali 6 haplotypów, z których C3435C>T jest w populacji europejskiej najsilniej związany z lekoopornością w padaczce⁽²⁷⁾. W innym badaniu przeprowadzonym wśród populacji rasy kaukaskiej genotyp CC nie wykazywał związku z padaczką lekooporną⁽²⁸⁾. Również w populacji hinduskiej homozygota CC nie występowała z większą częstością

u pacjentów z padaczką oporną na leczenie⁽²⁹⁾. Tan i wsp. oraz Sills i wsp. nie potwierdzają statystycznie znaczącego związku pomiędzy genotypem 3435CC a padaczką lekooporną^(30,31). Brak związku pomiędzy polimorfizmami 3435C>T (rs1045642) i 2677G>T (rs2032582) a padaczką lekooporną wykazano także w dwóch badaniach na populacji niemieckiej^(32,33). Na podstawie wyników uzyskanych przez Alpmana i wsp. wyciągnięto natomiast wniosek, że polimorfizmy *MDR1* nie są związane z opornością wielolekową, ale genotypy CC3435/GG2677 mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia⁽³⁴⁾.

Przytoczone dane z literatury wskazują, że nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dotyczące roli polimorfizmu 3435C>T (rs1045642) w padaczce lekoopornej. Wyniki powyższych badań mogą być jednak spowodowane bardziej złożoną, aniżeli wcześniej uważano, zależnością pomiędzy polimorfizmami.

Należy zwrócić uwagę, że P-gp oraz białko MRP nie są jedynymi transporterami brnymi pod uwagę w uwarunkowaniach lekooporności. Awasthi i wsp. wykazali, że istotną rolę w transporcie leków przeciwpadaczkowych odgrywa także glikoproteina RLIP76/RALBP1, która również jest włączona w proces ograniczania napływu tych leków do tkanki nerwowej i prowadzi do oporności na leczenie⁽³⁵⁾. Obserwacji tych nie potwierdziły jednak kolejne badania^(36,37).

Mając na uwadze perspektywy lecznicze, nie można pominąć faktu, że w eksperymencie z wykorzystaniem modelu szczurzego padaczki podanie fenytoiny z inhibitorem P-gp – tariquidarem skutkowało zmniejszeniem częstości napadów⁽³⁸⁾. Być może wskaże to kierunek dalszych prób możliwych do podjęcia w odniesieniu do chorych z padaczką lekooporną.

ENZYMY METABOLIZUJĄCE LEKI

Powszechnie wiadomo, że mechanizmy metabolizmu leków mają wpływ na ich stężenie we krwi, drogę wydalania, toksyczność i na ich dostępność w miejscu działania. Większość leków jest metabolizowana przez rodzinę enzymów cytochromu P450. Wśród 18 zidentyfikowanych rodzin CYP najbardziej różnorodna jest rodzina CYP2, odpowiedzialna za pierwszą fazę metabolizmu cząsteczek egzogennych. Należy do niej wiele enzymów kodowanych przez geny polimorficzne. Najistotniejsze w kontekście konsekwencji klinicznych są CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Zaobserwowano zmienną częstość występowania wariantów genetycznych CYP, które odpowiadają za specyficzną aktywność enzymów metabolizujących leki w obrębie populacji zamieszkujących różne rejony geograficzne świata⁽³⁹⁾. Biotransformacja i eliminacja leków, w tym również przeciwpadaczkowych, odbywa się na drodze reakcji utleniania katalizowanych przez różne enzymy cytochromu P450 oraz glukuronidacji, dla przebiegu której znaczenie mają dwa – CYP2C9 i CYP2C19.

Ich genetyczny polimorfizm wpływa na szybkość metabolizmu leków, prowadząc do różnej wrażliwości na ich dawkę, ciężkich reakcji idiosynkrazji, a nawet objawów toksycznych. Dane dotyczące zależności między podłożem genetycznym a metabolizmem leków przeciwpadaczkowych pochodzą głównie z obserwacji klinicznych często niewielkich grup chorych, u których kliniczne monitorowanie zmian jest krótkotrwałe. Stanowi to istotną trudność w ocenie wpływu odmienności genetycznych na biotransformację leków przeciwpadaczkowych⁽⁴⁰⁾.

Mimo tych ograniczeń odnotowano wpływ polimorfizmu CYP2C9 i CYP2C19 na metabolizm fenytoiny. Zidentyfikowano dotychczas 13 alleli genu *CYP2C9*, z których CYP2C9*2 i CYP2C9*3 powstały na skutek mutacji w sekwencji kodującej CYP2C9*1 prowadzącej do podstawienia jednego aminokwasu – odpowiednio R144C i I359L. Wiąże się to ze zmniejszoną aktywnością enzymu do metabolizowania fenytoiny⁽⁴¹⁾. Badania van der Weide i wsp.⁽⁴²⁾ obejmujące 60 chorych leczonych przewlekłe fenytoiną, u których zidentyfikowano przynajmniej jeden z alleli CYP2C9*2 lub CYP2C9*3, pokazują, że dawka tego leku niezbędna do osiągnięcia stężenia terapeutycznego w surowicy krwi była o 37% niższa w porównaniu z dawką u pacjentów, u których stwierdzono CYP2C9*1. Podobne wyniki uzyskali Watanabe i wsp. dla różnych alleli *CYP2C19* w populacji japońskiej^(43,44).

ZMIANY BUDOWY RECEPTORÓW I KANAŁÓW JONOWYCH

Równowaga pomiędzy hamowaniem i pobudzaniem synaptycznym jest niezbędna dla zachowania prawidłowego poziomu pobudliwości neuronalnej. Równowagę tę zapewnia między innymi organizacja sieci neuronalnej, której głównymi elementami są pobudzające glutaminianergiczne komórki podstawowe oraz hamujące GABA-ergiczne interneurony. GABA działa poprzez 3 rodzaje receptorów błonowych, spośród których zwłaszcza GABA_A jest szeroko reprezentowany w OUN. Aktywacja GABA_A hiperpolaryzuje neurony, zapobiegając powstawaniu i szerzeniu się aktywności drgawkowej. Receptor ten to pentameryczny kompleks zbudowany z dwóch podjednostek α i dwóch podjednostek β (miejsce wiązania GABA oraz jednej podjednostki γ lub δ)⁽⁴⁵⁾.

Mutacje podjednostek receptorów GABA, szczególnie GABA_A, powodują wiele genetycznie uwarunkowanych drgawek i zespołów padaczkowych. Wykazano, że zmiana w podjednostce $\gamma 2$ receptora GABA_A ma związek z występowaniem zespołu padaczki z napadami uogólnionymi i drgawkami gorączkowymi „plus” oraz napadów nieświadomości wieku dziecięcego typu 2. z drgawkami gorączkowymi. Obecność zmutowanej podjednostki $\alpha 2$ łączona jest natomiast z rozwojem autosomalnie dominującej padaczki mioklonicznej wieku młodzieńczego⁽⁴⁶⁾.

Gambardella i wsp.⁽⁴⁷⁾ badali wpływ polimorfizmu (G 1465A) receptora GABA_{B1} na występowanie padaczki płata skroniowego. Badaniem objęto 141 pacjentów z tym rozpoznaniem, grupę kontrolną stanowiły 372 zdrowe osoby. Wśród chorych zaobserwowano częstsze (17%) niż w grupie kontrolnej (0,5%) występowanie genotypu A/G ($p < 0,0001$). Co istotne, u chorych z allelem A również wykazano większe ryzyko rozwoju padaczki płata skroniowego odpornej na leczenie. Autorzy wysunęli wniosek, że polimorfizm (G 1465A) receptora GABA_{B1} łączy się z podatnością na padaczkę płata skroniowego oraz wpływa na ciężkość przebiegu choroby. Obserwacji tej nie potwierdziły jednak kolejne badania innych autorów^(48,49).

W procesie epileptogenezy przypisuje się udział kanałom jonowym: sodowym, potasowym, chlorkowym i wapniowym.

Kanały potasowe charakteryzują się najbardziej złożoną budową, zależną od co najmniej kilkunastu genów. Mutacje genów kanałów potasowych *KCNQ1*, *KCNQ2* oraz *KCNQ3* odpowiadają za występowanie łagodnych noworodkowych drgawek gorączkowych. Mutacje kanałów chlorkowych leżą zaś u podstaw rozwoju niektórych typów młodzieńczej padaczki mioklonicznej oraz idiopatycznej padaczki z napadami uogólnionymi przy wybudzeniu⁽⁵⁰⁾.

Wydaje się, że w kontekście padaczki lekoopornej istotne znaczenie ma funkcjonalny polimorfizm genu *SCN1A*, który, prowadząc do dysfunkcji kanału sodowego, przyczynia się prawdopodobnie do zmiany odpowiedzi pacjentów na leczenie karbamazepiną i fenytoiną⁽⁵¹⁾. Mutacje tego genu opisywane są również w związku z niektórymi zespołami padaczkowymi, takimi jak zespół Draveta, wcześniej znany jako ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, charakteryzujący się lekoopornością. W schorzeniu tym skutkiem mutacji genetycznej jest nieprawidłowa budowa kanałów sodowych⁽⁵²⁾. Leki przeciwpadaczkowe blokujące kanały sodowe prowadzą do przewagi procesów pobudzenia i pogarszają stan chorych z tym zespołem.

Możliwość wpływu farmakologicznej aktywacji kanałów potasowych z rodziny KV7 na wygaszanie drgawek doprowadziła do eksperymentalnych obserwacji nad działaniem retygabiny. Wykazano jej aktywność w blokowaniu napadów częściowych, również opornych na leczenie. Retygabina okazała się dotychczas jedynym środkiem przeciwdrgawkowym, który bezpośrednio aktywuje otwarcie kanałów KCNQ (KV7)⁽⁵³⁾. Lek został zarejestrowany w Unii Europejskiej w marcu 2011 roku. Poziom jego skuteczności i bezpieczeństwa ustalono w badaniach klinicznych RESTORE 1 i 2, które były przeprowadzone w 17 krajach i objęły 843 pacjentów lekoopornych przyjmujących wcześniej od jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych. W badaniach tych zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów o 50 lub więcej procent u znamiennej większej liczby pacjentów z napadami częściowymi, którym oprócz stosowanych

leków przeciwpadaczkowych podawano retygabinę, niż w przypadku chorych, którym dołączono placebo^(54,55). Nieskuteczność i trudności w trakcie leczenia przeciwpadaczkowego mogą również wynikać z niespodziewanych, czasem niebezpiecznych działań niepożądanych leków. Udokumentowano, że w populacji azjatyckiej występowanie allelu HLA-B*1502 jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) po zastosowaniu karbamazepiny lub fenytoiny⁽⁵⁶⁾. Obserwacje te nie potwierdziły się w populacji kaukaskiej odnośnie do karbamazepiny⁽⁵⁷⁾. Nowsze badania dowodzą, że leki przeciwpadaczkowe posiadające w swojej budowie pierścień aromatyczny, to jest karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina i fenytoina, mogą wywoływać SJS lub toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella, LS), szczególnie często u pacjentów z allelem HLA-B*1502. Innymi allelami zwiększającymi ryzyko SJS i LS u chorych otrzymujących fenytoinę są: HLA-B*1301, Cw*0801 i DRB1*1602⁽⁵⁸⁾. Przytoczone wyniki badań potwierdzają wpływ czynników genetycznych na występowanie procesów immunologicznych powodujących groźne dla zdrowia i życia reakcje na leki przeciwpadaczkowe. Fakt ten znajduje pewne odzwierciedlenie w praktyce klinicznej – w procesie leczenia u trzydziestoletniej pacjentki ze zmianami skórnymi i narządowymi, które wystąpiły po zastosowaniu lamotryginy, z powodzeniem zastosowano immunoglobulinę G w dawce 1 mg/kg mc. *i.v.* przez 5 dni⁽⁵⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Nieskuteczność zastosowanej terapii oraz występowanie działań niepożądanych leków to problem kliniczny każdego lekarza, niezależnie od specjalizacji. Jest on szczególnie istotny w przypadku padaczki, z uwagi na fakt, że dotyczy aż 30% chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie.

Rola czynników genetycznych w etiopatogenezie lekooporności w padaczce wydaje się bezsporna. Dynamiczny rozwój nowych metod badawczych, jak również wykorzystanie metod biologii molekularnej w medycynie umożliwiają coraz dokładniejszą diagnostykę, zmierzającą do ustalenia w części przypadków genetycznego podłoża choroby. Szansą dla klinicystów jest także możliwość wykorzystania farmakogenetyki. Potwierdzenie związku między P-gp a lekoopornością pozwoliłoby na rozwój nowych kierunków leczenia, na przykład terapii skojarzonej leku przeciwpadaczkowego z inhibitorem P-gp, lub też na wyselekcjonowanie grup ryzyka rozwinięcia padaczki lekoopornej w przyszłości, co mogłoby ułatwić decyzję o szybszej modyfikacji leczenia lub wcześniejszym zabiegu operacyjnym.

Należy mieć nadzieję, że szersze zastosowanie metod genetycznych zarówno w diagnostyce, jak i terapii pozostaje kwestią czasu, a ich wykorzystanie przyczyni się do zmniejszenia rozmiarów problemu padaczki lekoopornej.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Vogel F.: Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd.* 1959; 12: 52–125.
- Mancinelli L., Cronin M., Sadée W.: Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci.* 2000; 2: E4.
- Klimek A.: Farmakogenetyka padaczki. *Aktualn. Neurol.* 2007; 7 (supl. 1): 4–9.
- Bialecka M., Klodowska-Duda G., Kurzawski M., Drożdżik M.: Farmakogenetyka – nowe podejście do leczenia choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42: 131–138.
- Hauser J., Leszczyńska-Rodziewicz A.: Farmakogenetyka leków przeciwpsychotycznych. *Psychiatria* 2004; 1: 81–89.
- Regesta G., Tanganelli P.: Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res.* 1999; 34: 109–122.
- Spear B.B.: Pharmacogenetics and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001; 42 (supl. 5): 31–34.
- Löscher W., Potschka H.: Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 301: 7–14.
- Ueda K., Cornwell M.M., Gottesman M.M. i wsp.: The *MDR1* gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986; 141: 956–962.
- Bourhis J., Bénard J., Hartmann O. i wsp.: Correlation of *MDR1* gene expression with chemotherapy in neuroblastoma. *J. Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1401–1405.
- Rubin S.C., Finstad C.L., Hoskins W.J. i wsp.: Expression of P-glycoprotein in epithelial ovarian cancer: evaluation as a marker of multidrug resistance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 69–73.
- Linsenmeyer M.E., Jefferson S., Wolf M. i wsp.: Levels of expression of the *mdr1* gene and glutathione S-transferase genes 2 and 3 and response to chemotherapy in multiple myeloma. *Br. J. Cancer* 1992; 65: 471–475.
- Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E.: Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 48–58.
- Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L.: The transport of anti-epileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012; 64: 930–942.
- Fojo A.T., Ueda K., Slamon D.J.: Expression of a multidrug-resistance gene in human tumours and tissues. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1987; 84: 265–269.
- Rambeck B., Jürgens U.H., May T.W. i wsp.: Comparison of brain extracellular fluid, brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum concentrations of antiepileptic drugs measured intraoperatively in patients with intractable seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 681–694.
- Marchi N., Hallene K.L., Kight K.M. i wsp.: Significance of *MDR1* and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med.* 2004; 2: 37.
- Tishler D.M., Weinberg K.I., Hinton D.R. i wsp.: *MDR1* gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 1–6.
- Skalski D., Smolarz B., Wendorff J.: Związek pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów genu oporności wielolekowej typu 1. a padaczką lekooporną. *Neuropsychiatria Neuropsychologia* 2011; 2: 79–84.
- Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. i wsp.: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of the one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97: 3473–3478.
- Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R.: The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001; 11: 1156–1166.
- Zimprich F., Sunder-Plassmann R., Stogmann E. i wsp.: Association of an *ABCB1* gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1087–1089.
- Wang D., Sadée W.: Searching for polymorphisms that affect gene expression and mRNA processing: example *ABCB1* (*MDR1*). *AAPS J.* 2006; 8: 515–520.
- van Vliet E.A., Zibell G., Pekcec A. i wsp.: COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. *Neuropharmacology* 2010; 58: 404–412.
- Lazarowski A., Czornyj L.: Potential role of multidrug resistant proteins in refractory epilepsy and antiepileptic drugs interactions. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2011; 26: 21–26.
- Siddiqui A., Kerb R., Weale M.E. i wsp.: Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene *ABCB1*. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1442–1448.
- Soranzo N., Goldstein D.B., Sisodiya S.M.: The role of common variation in drug transporter genes in refractory epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 1305–1312.
- von Stülpnagel C., Plischke H., Zill P. i wsp.: Letter: lack of association between *MDR1* polymorphisms and pharmacoresistance to anticonvulsive drugs in patients with childhood-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1835–1837.
- Vahab S.A., Sen S., Ravindran N. i wsp.: Analysis of genotype and haplotype effects of *ABCB1* (*MDR1*) polymorphisms in the risk of medically refractory epilepsy in an Indian population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2009; 24: 255–260.
- Tan N.C., Heron S.E., Scheffer I.E. i wsp.: Failure to confirm association of a polymorphism in *ABCB1* with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1090–1092.
- Sills G.J., Mohanraj R., Butler E. i wsp.: Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (*MDR1*) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005; 46: 643–647.
- Cascorbi I., Gerloff T., Johné A. i wsp.: Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter *MDR1* gene in white subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69: 169–174.
- Mosyagin I., Runge U., Schroeder H.W. i wsp.: Association of *ABCB1* genetic variants 3435C>T and 2677G>T to *ABCB1* mRNA and protein expression in brain tissue from refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 2008; 49: 1555–1561.
- Alpman A., Ozkinay F., Tekgul H. i wsp.: Multidrug resistance 1 (*MDR1*) gene polymorphisms in childhood drug-resistant epilepsy. *J. Child Neurol.* 2010; 25: 1485–1490.
- Awasthi S., Hallene K.L., Fazio V. i wsp.: RLIP76 a non ABC transporter and drug resistance in epilepsy. *BMC Neurosci.* 2005; 6: 61.
- Soranzo N., Kelly L., Martinian L. i wsp.: Lack of support for a role for RLIP76 (RALBP1) in response to treatment or predisposition to epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 674–683.
- Leschziner G.D., Jorgensen A.L., Andrew T. i wsp.: The association between polymorphisms in RLIP76 and drug response in epilepsy. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1715–1722.
- van Vliet E.A., van Schaik R., Edelhoch P.M. i wsp.: Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein improves seizure control in phenytoin-treated chronic 37 epileptic rats. *Epilepsia* 2006; 47: 672–680.
- Lin J.H., Lu A.Y.: Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacol. Rev.* 1997; 49: 403–449.
- Pierzchała K.: Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 285–290.
- Brandolese R., Scordo M.G., Spina E. i wsp.: Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70: 391–394.
- van der Weide J., Steijns L.S., van Weelden M.J., de Haan K.: The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 287–291.
- Watanabe M., Iwahashi K., Kugoh T., Suwaki H.: The relationship between phenytoin pharmacokinetics and the CYP2C19 genotype in Japanese epileptic patients. *Clin. Neuropharmacol.* 1998; 21: 122–126.

44. Kurkowska-Jastrzębska I., Pilip S., Niedzielska I., Barańska-Gieruszczak M.: Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2005; 1: 25–31.
45. Kostowski W., Herman Z.S. (red.): *Farmakologia – podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Tom I*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
46. Józwiak S.: Współczesne poglądy na klasyfikację, patogenezę i postępowanie w padaczce lekoopornej. *Wiad. Lek.* 2007; 60: 258–264.
47. Gambardella A., Manne J., Labate A i wsp.: GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 560–563.
48. Ma S., Abou-Khalil B., Sutcliffe J.S. i wsp.: The GABBR1 locus and the G1465A variant is not associated with temporal lobe epilepsy preceded by febrile seizures. *BMC Med. Genet.* 2005; 6: 13.
49. Salzmann A., Moulard B., Crespel A. i wsp.: GABA receptor 1 polymorphism (G1465A) and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 931–933.
50. Józwiak S.: Postępy w neurologii dziecięcej w 2005 roku. *Med. Prakt. Pediatr.* 2006; 4: 80–82.
51. Remy S., Urban B.W., Elger C.E., Beck H.: Anticonvulsant pharmacology of voltage-gated Na⁺ channels in hippocampal neurons of control and chronically epileptic rats. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17: 2648–2658.
52. Sisodiya S.M., Marini C.: Genetics of antiepileptic drug resistance. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22: 150–156.
53. Gunthorpe M.J., Large C.H., Sankar R.: The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 412–424.
54. Brodie M.J., Lerche H., Gil-Nagel A. i wsp.: Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817–1824.
55. French J., Abou-Khalil B., Leroy R. i wsp.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555–1563.
56. Locharearnkul C., Loplumlert J., Limotai C. i wsp.: Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008; 49: 2087–2091.
57. Alfirevic A., Jorgensen A.L., Williamson P.R. i wsp.: HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 813–818.
58. Hung S.I., Chung W.H., Liu Z.S. i wsp.: Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 349–356.
59. Comfere N.I., Sartori-Valinotti J.C., Bruce A.J., Drage L.A.: Successful treatment of lamotrigine-associated drug hypersensitivity syndrome with intravenous IgG. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66: 249–250.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE”
wyższą indeksację MNIŚW i Index Copernicus, zwracamy się do Autorów
o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.
 - Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **od 150 do 200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
 - Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.
 - **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.
 - Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 81.