

Η ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΟΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Χατζιστεφανίδης Δ.¹, Γιάκα Κ.², Γεωργίου Ι.², Κυρίτσας Α.¹, Μαρκούλα Σ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

² Εργαστήριο Γενετικής της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν φαρμακοανθεκτική επιληψία παραμένει σταθερό, παρά την έλευση νέων φαρμακευτικών ουσιών. Η κατανόηση του φαινομένου αυτού περνάει μέσα από τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής των αντιεπιληπτικών ουσιών, φαινόμενα που καθορίζονται σημαντικά από το γονότυπο των ασθενών. Η απορρόφηση και η κατανομή μιας ουσίας, ο μεταβολισμός και η απέκκρισή της και η δράση της σε πρωτεΐνες στόχους αποτελούν καθοριστικά στάδια της πορείας της ουσίας, και η παρουσία μεταλλάξεων σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα στάδια αυτά, ενδέχεται να συμμετέχουν στο φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας. Η πολυπλοκότητα και η έκταση του θέματος αυτού καθιστούν δύσκολη την παρακολούθηση και τη διαμόρφωση σφαιρικής άποψης για το θέμα. Εδώ επιχειρείται μια συνοπτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με στόχο την περιεκτική παρουσίαση της υπάρχουσας κατάστασης και των σημαντικών μεταλλάξεων και πολυμορφισμών που συμμετέχουν στο φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας.

Λέξεις ευρετηρίου: Φαρμακοανθεκτική, επιληψία, απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση, πρωτεΐνες-στόχοι, πολυμορφισμοί

THE ROLE OF PHARMACOGENOMICS IN TREATING PHARMACORESISTANT EPILEPSY

Chatzistefanidis D.¹, Giaka K.², Georgiou I.², Kyritsis A.¹, Markoula S.¹

¹ Neurology Department, University Hospital of Ioannina

² Laboratory of Medical Genetics and Human Reproduction, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Ioannina

Abstract

The percentage of patients exhibiting refractory epilepsy remains unchanged, despite the advent of new therapeutic choices. The understanding of this phenomenon passes through the research and understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-epileptic drugs, processes significantly determined by patients' genotype. The absorption and distribution, the metabolism and excretion of a substance as well as the action on target-proteins are key components of antiepileptic drugs properties, and the presence of mutations and polymorphisms of proteins involved in these steps can also contribute to the phenomenon of pharmacoresistance. The complexity and extensiveness of this topic make it difficult for someone to follow and have a global understanding of it. Here we attempt a brief review of the literature with the aim of comprehensive presentation of the current knowledge as well as the major mutations and polymorphisms involved in the phenomenon of pharmacoresistance.

Key words: Pharmacoresistance epilepsy, absorption, metabolism, elimination, target-proteins, polymorphisms

Εισαγωγή

Η φαρμακοθεραπεία στην επιληψία αποτελεί τον κύριο τρόπο αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών, που φτάνει έως και το 1/3 των πασχόντων, εμφανίζει επιληψία ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή και χρήζει αντιμετώπισης

με περισσότερα του ενός φαρμάκων, πολλές φορές με μέτρια ως κακή ανταπόκριση. Η παρούσα ανασκοπική μελέτη σκοπό έχει να προσεγγίσει σφαιρικά το πρόβλημα της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας, προσεγγίζοντας το θέμα από την άποψη των μεταλλάξεων και των πολυμορφισμών που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των

αντιεπιληπτικών ουσιών. Η παρουσίαση των πρωτεϊνών και των εμπλεκόμενων πολυμορφισμών τους θα ακολουθήσει τη κατάταξη σε πρωτεΐνες απορρόφησης/κατανόησης, μεταβολισμού/απέκκρισης και πρωτεΐνες στόχους των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Διαταραχές σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω λειτουργίες μπορεί να οδηγήσει ή να συμβάλει στο φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας.

Απορρόφηση/κατανόηση: Τα περισσότερα αντιεπιληπτικά έχουν επαρκή λιποδιαλυτότητα, ώστε να απορροφώνται παθητικά από το λεπτό έντερο. Ωστόσο, ορισμένα εξ αυτών μπορεί να απαιτούν και ενεργητική απορρόφηση μέσω πρωτεϊνών μεταφορέων. Τέτοιες ουσίες είναι η πρεγκαμπαλίνη και, κυρίως, η γκαμπαπεντίνη. Η τελευταία διασχίζει τις μεμβράνες μέσω του συστήματος μεταφοράς μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων, γνωστού και ως συστήματος L (Large amino acid transporter – LAT) [1]. Προσφάτως, έχει παρατηρηθεί ότι η λαμοτριγίνη αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης μεταφοράς οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου [2]. Η πρωτεΐνη αυτή ευθύνεται για τη διέλευση της λαμοτριγίνης προς την περιοχή δράσης της. Ωστόσο, στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες για τον πιθανό ρόλο πολυμορφισμών της πρωτεΐνης αυτής στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Εκτός από την παθητική ή ενεργητική διάχυση μιας ουσίας διαμέσου φραγμών που καθορίζει την απορρόφηση ή την κατανόηση της, πρωτεΐνες-μεταφορείς μπορεί να ευθύνονται για την απομάκρυνση ουσιών από το διάμεσο χώρο προς την κυκλοφορία του αίματος. Οι μεταφορείς αυτοί φαίνονται να εμπλέκονται στην εμφάνιση «φαρμακοανθεκτικότητας», όχι μόνο στην επιληψία, αλλά και σε άλλες παθήσεις [3]. Οι περισσότεροι από τους μεταφορείς αυτούς ανήκουν σε μια μεγάλη υπεροικογένεια πρωτεϊνών που καλείται *ATP-binding cassette* (ABC). Η σημαντικότερη εξ αυτών φαίνεται να είναι η γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp), που κωδικοποιείται από το γονίδιο *multidrug-resistance 1* (*MDR1* ή *ABCB1*) και φαίνεται ότι διαθέτει ευρύ φάσμα μεταφοράς πρωτεϊνών και εκφράζεται σε αρκετούς ιστούς, όπως το έντερο και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Πέραν αυτής, οι πρωτεΐνες της οικογένειας ABCB ή *multidrug resistance-associated protein* (MRP) και η *breast cancer resistance protein* (BCRP, ABCG2) έχει βρεθεί ότι λειτουργούν ως μεταφορείς και ενδεχομένως να σχετίζονται με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η πρωτεΐνη RLIP76 (ral-binding protein, RalBP1), που δεν αποτελεί μέλος της υπεροικογένειας ABC, η οποία ωστόσο έχει σχετιστεί με την μεταφορά της φαινοτυϊνής και της καρβαμαζεπίνης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [4].

Μεταβολισμός/απέκκριση: Ο μεταβολισμός των ουσιών συντελείται σε δύο φάσεις. Στην Φάση I, διάφορα ένζυμα, με βασικότερα τα ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P450, τροποποιούν τις φαρμακευτικές

ουσίες εισάγοντας φορτισμένες ομάδες σε αυτές. Ακολούθως, στη Φάση II τα τροποποιημένα αυτά μόρια συζευγνύονται με άλλες φορτισμένες ουσίες μέσω αντιδράσεων που καταλύονται από διάφορα ένζυμα, που καλούνται τρανσφεράσες. Τέλος, τα μόρια αυτά μπορεί να υφίστανται περαιτέρω επεξεργασία πριν αποβληθούν από τα κύτταρα. Η νεφρική απέκκριση ουσιών ίσως αποτελεί έναν ακόμα μηχανισμό στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας, ιδιαίτερα μάλιστα καθώς πολλά από τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ) απεκκρίνονται μέσω της νεφρικής οδού, χωρίς να υφίστανται εκτενή ηπατικό μεταβολισμό.

Πρωτεΐνες-στόχοι: Αποτελούν τις πρωτεΐνες επί των οποίων δρουν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Μεταλλάξεις των πρωτεϊνών αυτών ενδέχεται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Πρωτεΐνες-στόχοι είναι κυρίως οι τασεο-εξαρτώμενοι δίαυλοι, κυρίως του νατρίου και του GABA.

Οι τάσεο-εξαρτώμενοι δίαυλοι νατρίου αποτελούνται από μια μεγάλη α υπομονάδα, η οποία είναι η βασική μονάδα λειτουργίας και η οποία μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες, όπως η β-υπομονάδα, που τροποποιούν την λειτουργία της. Οι πρωτεΐνες της οικογένειας χαρακτηρίζονται ως $Na_v 1.1 - Na_v 1.9$. Αντίστοιχα, τα γονίδια χαρακτηρίζονται ως *SCN1A - SCN11A*. Σημαντικά γονίδια για πιθανή συσχέτιση με φαρμακοανθεκτικότητα είναι τα *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN5A* και *SCN8A* που εκφράζονται, μεταξύ άλλων και στα νευρικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εξ αυτών, καλύτερα μελετημένο γονίδιο, όσο αφορά τη σχέση των πολυμορφισμών του με την ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικότητας, είναι το *SCN1A*.

Υπάρχουν 4 διακριτές β υπομονάδες χαρακτηριζόμενες ως *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B* και *SCN4B*. Ο πιθανός ρόλος πολυμορφισμών των γονιδίων των υπομονάδων αυτών στην ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικής επιληψίας είναι εν πολλοίς άγνωστος.

Ένας άλλος τρόπος άσκησης της δράσης των αντιεπιληπτικών ουσιών είναι μέσω της επίδρασής τους στους υποδοχείς GABA. Ένας υποδοχέας GABA_A αποτελείται από 5 υπομονάδες. Συνήθως, ο υποδοχέας αυτός έχει την ακόλουθη σύσταση υπομονάδων: 2 α1, 2 β2 και 1 γ2. Για τις υπομονάδες αυτές υπάρχουν πολλές ισομορφές που συντίθενται από διαφορετικά γονίδια.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ/ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Α. Σύστημα Μεταφοράς Μεγάλων Αμινοξέων (*Large Aminoacids Transport*)

Το LAT1 εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο, ενώ το LAT2 και στο έντερο [5]. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν περιέχει στοιχεία για το ρόλο πολυμορφισμών στην ικανότητα μεταφοράς της γκαμπαπεντίνης. Ωστόσο, μια μελέτη [6] πολυμορφισμών των πρωτεϊνών αυτών σε σχέση με την φαρμακοκινητική της μεφα-

λάνης (ενός αντικαρκινικού φαρμάκου που χορηγείται στο πολλαπλό μυέλωμα και απορροφάται μέσω των μεταφορών αυτών) κατέληξε σε αρνητικά συμπεράσματα. Το σύστημα αυτό φαίνεται ότι επηρεάζει την απορρόφηση μόνο σχεδόν της γκαμπαπεντίνης. Όλες σχεδόν οι υπόλοιπες αντιεπιληπτικές ουσίες απορροφώνται παθητικά από το έντερο. Έτσι, η περιορισμένη επίδραση του συστήματος μεταφοράς μεγάλων αμινοξέων πρέπει να θεωρείται μη σημαντική για την ερμηνεία του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας.

Β. Μεταφορείς Εκροής Φαρμάκων (Drug Efflux Transporters)

Γλυκοπρωτεΐνη-P (P-gp)

Εντερική Απορρόφηση. Οι Kerb et al [7] παρατήρησαν μια σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού C3435T και των επιπέδων φαινυτοΐνης στο πλάσμα, με τον γονότυπο CC να συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα φαινυτοΐνης. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν οι Simon et al [8], που επισημαίνουν πως οι δοσολογικές ανάγκες των ασθενών σε φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη σχετιζόταν με πολυμορφισμούς στη θέση 3435 και 2677 του γονιδίου *ABCB1*, ενώ συμβατά με αυτό δεδομένα προήρθαν και από άλλη μελέτη, που καταδείκνυε πως τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο πλάσμα εξαρτώνται από τον γονότυπο στη θέση 3435, με την ομοζυγωτία CC να σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα φαινυτοΐνης [9]. Ωστόσο, άλλες μελέτες για τους πολυμορφισμούς T-129C, C1236T, G2677T/A και C3435T [10] και τους C1236T, G2677T/A και C3435T [11] δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ αυτών και των επιπέδων καρβαμαζεπίνης στο αίμα. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν, ότι η παρατήρησή τους πως η υψηλή έκφραση της P-gp στον εγκέφαλο ασθενών με ανθεκτική επιληψία και τα επίμονα υποθεραπευτικά επίπεδα καρβαμαζεπίνης, βαλπροϊκού οξέος και φαινυτοΐνης, μπορεί να σχετίζονται και με αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης στο έντερο [12]. Ωστόσο δεν αναφέρεται σαφής συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου *ABCB1* με αλληλαγές στην έκφρασή του στο έντερο.

Κατανόηση. Το 2003 δημοσιεύτηκε μια μελέτη των Siddiqui et al [13] που συνέκρινε φαρμακοανθεκτικούς και φαρμακοευαίσθητους πάσχοντες από επιληψία σχετικά με τον πολυμορφισμό C3435T και ανέδειξε πως η ομοζυγωτία CC μπορεί να οδηγεί σε αυξημένη έκφραση και λειτουργικότητα της πρωτεΐνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, καταλήγοντας σε χαμηλότερα επίπεδα αντιεπιληπτικών ουσιών στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Τα επόμενα έτη διάφορες μελέτες, που ασχολήθηκαν με γονότυπους που περιείχαν τον πολυμορφισμό C3435T ή τον απλότυπο που περιλαμβάνει και τους τρεις πολυμορφισμούς (C1236T, G2677T/A και C3435T), απέδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αν και ορισμένες [9, 10, 14-17] επιβεβαίωσαν τα πα-

ραπάνω ευρήματα, άλλες υπήρξαν αρνητικές [18-25]. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η μελέτη των Basic et al.[26], που αφορά 60 ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία υπό αγωγή με φαινοβαρβιτάλη σε μονοθεραπεία. Οι μελετητές συνέκριναν τις συγκεντρώσεις φαινοβαρβιτάλης στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε σχέση με τον πολυμορφισμό C3435T και παρατήρησαν, πως η παρουσία του γονότυπου CC σχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φαινοβαρβιτάλης στο ENY και σημαντικά χαμηλότερο λόγο συκέντρωσης ENY/πλάσμα συγκριτικά με τους γονότυπους CT και TT. Επίσης, οι ασθενείς με τον γονότυπο CC είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα κρίσεων. Ωστόσο, νεότερες μελέτες, κυρίως σε πληθυσμούς ασιατικής καταγωγής, δεν ανίχνευσαν κάποια συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού C3435T και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας [27] ή κάποιας επίδρασης 26 πολυμορφισμών του γονιδίου *ABCB1* στον έλεγχο κρίσεων ασθενών με επιληψία [28].

Τα αντικρουόμενα αυτά δεδομένα επιχείρησαν να συνθέσουν διάφορες μετα-αναλύσεις. Η πιο πρόσφατη, που συμπεριλαμβάνει 7067 ασθενείς και 23 μελέτες, δεν κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ των αλληλίων, των γονοτύπων και των απλοτύπων του γονιδίου *ABCB1* και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας είτε στον συνολικό πληθυσμό είτε σε κάθε εθνική υποομάδα [29]. Περαιτέρω μελέτες της αυτής ερευνητικής ομάδας ανέδειξαν την απουσία σχέσης μεταξύ των απλοτύπων γνωστών πολυμορφισμών C1236T, G2677T/A και C3435T, καθώς και των rs3789243 C > T και rs6949448 C > T με την απάντηση σε μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό οξύ [30]. Τέλος, η προσπάθεια συσχέτισης φαρμακοανθεκτικότητας και πολυμορφισμών τόσο στο γονίδιο *ABCB1* όσο και στο γονίδιο του υποδοχέα pregnane X (pregnane X receptor – PXR), που ελέγχει την έκφραση του πρώτου γονιδίου δεν κατάφερε να καταδείξει σαφή συσχέτιση [31].

Από μια άλλη προσέγγιση, η μελέτη της κατανόμης φαρμάκων στον εγκέφαλο με βάση τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *ABCB1* μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της απεικόνισης της κατανόμης σεσημασμένων ουσιών. Από την άποψη αυτή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κατανομή μεταξύ υγιών εθελοντών που διέφεραν ως προς τους απλοτύπους του *ABCB1* [32]. Ο γονότυπος 3435CC σχετίστηκε επίσης με αυξημένη αγγειακή έκφραση της πρωτεΐνης P-gp στον έσω κροταφικό λοβό, αλλά η διαφορά δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα [33]. Αύξηση της έκφρασης της P-gp παρατηρήθηκε στον ιστό δυσεμβρυοπλαστικών νευροεπιληπτικών όγκων, συγκριτικά με τους γύρω ιστούς, σε δείγματα κροταφικών λοβών που είχαν εξαιρεθεί για το λόγο αυτό. Η μεγαλύτερη αύξηση στην έκφραση παρατηρήθηκε σε ασθενή με γονότυπο 3435CC [34].

Multidrug resistance-associated proteins

Μια από τις πρώτες μελέτες της επίπτωσης πολυμορφισμών στην ανταπόκριση στην αντιεπιληπτική αγωγή δημοσιεύτηκε το 2008 από τους Seo et al. [35]. Οι ερευνητές μελέτησαν τους πολυμορφισμούς G-1774delG, C-24T, G1249A και C3972T του *MRP2*, χωρίς να παρατηρήσουν συσχέτιση του γονότυπου ή των αλληλοτύπων με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Αργότερα, οι Kim et al. [36] μελέτησαν, μεταξύ άλλων πολυμορφισμών, το ρόλο του πολυμορφισμού G1249A στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας χωρίς να αποδείξουν κάποια συσχέτιση. Παρομοίως, οι Hilger et al. [37] απέτυχαν να ανιχνεύσουν συσχέτιση των πολυμορφισμών C-24T, G1249A και C3972T με την απάντηση στην αντιεπιληπτική αγωγή. Αρνητική υπήρξε επίσης μια ευρύτερη μελέτη [38] που προσπάθησε να ανιχνεύσει την επίδραση πολυμορφισμών των γονιδίων *MRP2*, *MRP5* και *ABCG2* στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Ωστόσο, παρατηρήθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού -24T, που ευθύνεται για χαμηλή έκφραση του *MRP2*, με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας [39]. Σημειώθηκε επίσης μια συχνότερη εμφάνιση του γονότυπου -24T/1246G σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς, οφειλόμενη πιθανώς σε συνδυαστική ανισορροπία. Αν και η μειωμένη δραστηριότητα της *ABCC2* (*MRP2*) θα έπρεπε να οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των αντιεπιληπτικών ουσιών στον εγκέφαλο, επομένως σε καλύτερο έλεγχο των κρίσεων, το εύρημα των ερευνητών μπορεί να ερμηνευθεί με την αντιρροπιστική αύξηση της έκφρασης άλλων πρωτεϊνών μεταφορέων, όπως η P-gp. Περαιτέρω παρατηρήσεις από την ίδια ομάδα κατέδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα των φορέων του αλληλίου 1249A στην ομάδα των ασθενών με καλή απάντηση στη θεραπεία, φαινόμενο εντονότερο σε ασθενείς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ή οξκαρβαμαζεπίνη [40]. Παρόμοια ευρήματα για τη σχέση του πολυμορφισμού -24T, όπως και του αλληλίου 3972T του *MRP2* στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας επαληθεύτηκαν και από άλλους ερευνητές [27], αν και υπήρξαν και αρνητικά ευρήματα [11].

Άλλες πρωτεΐνες – μεταφορείς

Η RLIP76 (Ral-interacting protein) έχει βρεθεί να εκφράζεται σε εγκεφαλικό ιστό και ειδικότερα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων που βρίσκεται προς τον αυλό των αγγείων. Η έκφρασή της ήταν υψηλότερη σε ιστό αιματοεγκεφαλικού φραγμού που λήφθηκε από επιληπτογόνες εστίες. Η πρωτεΐνη έχει βρεθεί να σχετίζεται με την μεταφορά φαινοτοϊνών και καρβαμαζεπίνης [4] και έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας απέναντι σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [41].

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται λιγοστές μελέτες σχετικά με τον ρόλο των πολυμορφισμών της πρωτεΐνης στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Σε μία εξ

αυτών [42], ο προσδιορισμός 6 πολυμορφισμών δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ αυτών και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας. Επίσης, συσχέτιση μεταξύ 23 συχνών πολυμορφισμών της RLIP76 και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας δεν ανιχνεύθηκε και σε άλλη μελέτη [43]. Ωστόσο, παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ ορισμένων πολυμορφισμών και φαρμακοανθεκτικότητας σε ασθενείς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη, η οποία θεωρείται υπόστρωμα της RLIP76.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

A. Ο Ρόλος του Κυτοχρώματος P450

Η υπεροικογένεια του κυτοχρώματος P450 (CYP450) αποτελείται από πολλή ένζυμα που καταλύουν την οξείδωση οργανικών ουσιών. Από τις διάφορες οικογένειες ενζύμων που ανήκουν στην υπέρ-οικογένεια των ενζύμων CYP450, οι οικογένειες CYP1, CYP2 και CYP3 σχετίζονται με τον μεταβολισμό φαρμάκων. Υπολογίζεται ότι το 90% της οξείδωσης φαρμάκων στον άνθρωπο μπορεί να αποδοθεί σε 6 κύρια ένζυμα (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4/5).

Το κυτόχρωμα CYP2C8 έχει σχετιστεί με τον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης και άλλων αντιεπιληπτικών ουσιών. Μια μελέτη [39] σε 221 παιδιά και νέους Καυκάσιες καταγωγής ανέφερε την επικράτηση των αλληλίων CYP2C8*3 και *4 σε ετερόζυγη κατάσταση στην ομάδα των ασθενών με καλή απάντηση στη θεραπεία.

Τα άλλα δύο μέλη της οικογένειας, CYP2C9 και CYP2C19, αποτελούν τα σημαντικότερα από πνευράς μεταβολικών αντιδράσεων στο ήπαρ. Το ένζυμο CYP2C9 έχει βρεθεί να σχετίζεται με τον μεταβολισμό κυρίως της φαινοτοϊνής, αλλά και του βαλπροϊκού οξέος. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον μεταβολισμό της φαινοτοϊνής και φαίνεται να διαπιστώνουν μια συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας αυτού και των διαφόρων αλληλίων. Ήδη από το 1998, οι πρώτες αναφορές [44, 45] συσχέτιζαν το αλληλίο *2 και *3 με μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού της φαινοτοϊνής. Αργότερα, οι van der Weide et al [46] μελέτησαν 60 ασθενείς υπό αγωγή με φαινοτοϊνη και διαπίστωσαν πως οι ασθενείς που έφεραν ένα τουλάχιστον πολυμορφισμό (είτε αλληλίο *2 είτε αλληλίο *3) χρειαζόταν δόσεις που ήταν κατά 37% μικρότερες από τις αντίστοιχες των ασθενών που ήταν ομοζυγώτες για το αλληλίο *1 για να επιτύχουν θεραπευτικά επίπεδα. Το 2004, οι Hung et al [47] μελετώντας 169 ασθενείς που λάμβαναν φαινοτοϊνη διαπίστωσαν μείωση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταβολισμού της φαινοτοϊνής σε ασθενείς που ήταν φορείς πολυμορφισμών στα γονίδια CYP2C9 και CYP2C19. Μια άλλη μελέτη [48] σε 269 ασθενείς υπό φαινοτοϊνη διαπίστωσε πως οι φορείς ενός αλληλίου *3 συγκριτικά με τους ομοζυγώτες του αλληλίου *1 απαιτούσαν 13% χαμηλότερη δόση φαινοτοϊνής, ενώ οι ομοζυγώτες

*3 απαιτούνταν 30% χαμηλότερη δόση. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη [49] δεν κατόρθωσε να επιβεβαιώσει τη σημασία του γονοτύπου στον καθορισμό της απαιτούμενης δοσολογίας. Πρόσφατα, σε μια μελέτη [50] 269 επιληπτικών ασθενών επιβεβαιώθηκε, πως οι φορείς του αλληλίου *3 χρειαζόταν σημαντικά χαμηλότερες δόσεις φαινυτοΐνης από τους φορείς του αλληλίου *1. Οι Ufer et al [39] διαπίστωσαν πως οι ετεροζυγώτες φορείς του αλληλίου *3 υπό-αντιπροσωπευόταν στην ομάδα των φαρμακοανθεκτικών ασθενών. Τα ευρήματά τους φαίνεται να επαληθεύονται [51] σε ένα πληθυσμό 402 πασχόντων, όπου η εμφάνιση του αλληλίου *3 είχε μια οριακή διαφορά μεταξύ των πληθυσμών των φαρμακοανθεκτικών και φαρμακοευαίσθητων ασθενών. Άλλοι ερευνητές [52] ωστόσο δεν κατόρθωσαν να επαληθεύσουν τη σχέση των διαφόρων αλληλίων του CYP2C9 με το φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας.

Η δραστηριότητα των διαφόρων αλληλίων σχετίζεται και με την εμφάνιση τοξικότητας. Η εμφάνιση βαριάς μορφής τοξικότητας σε ασθενή ομόζυγο στο αλληλίο *3 οφείλεται πιθανώς στην χαμηλή ενζυμική δραστηριότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης [53]. Το εύρημα αυτό φαίνεται να επαληθεύουν άλλοι ερευνητές [54] που προσδιόρισαν πως οι ετερόζυγοι φορείς του αλληλίου *3 είχαν 15,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας από φαινυτοΐνη, εύρημα που επαληθεύεται σε διάφορες μελέτες [55, 56].

Ο ρόλος των πολυμορφισμών του CYP2C9 σε σχέση με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι τόσο καλά μελετημένος. Σε μια έρευνα [57] ασθενών που λάμβαναν φαινοβαρβιτάλη, παρατηρήθηκε πως η συνολική κάθαρση αυτής ήταν κατά 48% μειωμένη σε ασθενείς ετεροζυγώτες φορείς του αλληλίου *3 συγκριτικά με ασθενείς ομόζυγους στο αλληλίο *1. Σχετικά με το βαλπροϊκό οξύ, αν και ορισμένοι ερευνητές [58] παρατήρησαν υψηλότερη μέση συγκέντρωση βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα σε ασθενείς με ετεροζυγωτία *3 συγκριτικά με ομόζυγους ασθενείς *1, άλλοι δεν κατόρθωσαν να αναδείξουν παρόμοια συσχέτιση [59].

Το CYP2C19 έχει βρεθεί να σχετίζεται κυρίως με τον μεταβολισμό της φαινυτοΐνης [60], της φαινοβαρβιτάλης [61] και των βενζοδιαζεπινών [62]. Ο μεταβολισμός της φαινυτοΐνης φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία των αλληλίων *2 και *3 των οποίων οι φορείς θεωρούνται βραδείς μεταβολίτες. Οι Hung et al [47] έδειξαν πως η Vmax του μεταβολισμού της φαινυτοΐνης μειώθηκε κατά 8,29% και ο Km αυξήθηκε κατά 15,09% στην ομάδα των βραδέων μεταβολιτών συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μεταβολίτες. Οι μελετητές αναφέρουν επίσης συσχέτιση του αλληλίου *3 με υψηλότερο λόγο συγκέντρωσης προς δόση φαινυτοΐνης συγκριτικά με την ομάδα ασθενών με το αλληλίο *1 [50]. Σε μια μελέτη των Mamiya et al [61] παρατηρήθηκε ότι οι ομοζυγώτες *2/*2 ή οι ετεροζυγώτες *2/*3 εμφάνιζαν μειωμένη συνολική

κάθαρση φαινοβαρβιτάλης κατά 18,8% συγκριτικά με τους φορείς του αλληλίου *1, ευρήματα που δεν επαληθεύονται πάντα [57]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί επίδραση στον μεταβολισμό και άλλων αντιεπιληπτικών ουσιών, όπως το βαλπροϊκό οξύ [63] και η ζονισαμίδη [64]. Παρόλα αυτά, η επίδραση των διαφόρων πολυμορφισμών του CYP2C19 στον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών δεν φαίνεται να αποδεικνύεται σημαντική στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Σε διάφορες μελέτες [39, 52, 65] δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των πολυμορφισμών CYP2C19 με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Η οικογένεια CYP3 αποτελείται από 4 διαφορετικά ένζυμα. Το σημαντικότερο εξ αυτών, σχετικά με τον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών, είναι το CYP3A4. Στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μείωση της δραστηριότητας των ισοενζύμων CYP3A4.2 και CYP3A4.16 συγκριτικά με το ισοένζυμο CYP3A4.1 αναφορικά με τον μεταβολισμό της μιδαζολάμης [66]. Η μειωμένη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4.16 απέναντι στην μιδαζολάμη, αλληλά και την καρβαμαζεπίνη, παρατηρήθηκε και σε άλλον πειραματικό σχεδιασμό άλλης ομάδας [67]. Η ίδια ομάδα παρατήρησε μικρότερη ταχύτητα μεταβολισμού της μιδαζολάμης και για το ισοένζυμο *18 [68]. Ο ρόλος του κυτοχρώματος CYP3A5 στον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών είναι εν πολλοίς άγνωστος. Αν και έχει παρατηρηθεί συσχέτιση του αλληλίου *3 με τον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης [69], άλλες μελέτες [70, 71] της επίδρασης των πολυμορφισμών του CYP3A5 στον μεταβολισμό της μιδαζολάμης δεν ανέδειξαν ισχυρή σχέση. Τέλος, ερευνητές ανέφεραν την απουσία συσχέτισης μεταξύ του γονοτύπου του CYP3A5 και της ταχύτητας μεταβολισμού της ζονισαμίδης [64].

Β. Ο Ρόλος των Γλυκουρονοσυλ-Τρασφερασών

Η υπέρ-οικογένεια των UGT ενζύμων αποτελείται από τέσσερις οικογένειες: τις UGT1, UGT2, UGT3 και UGT8. Ως σήμερα είναι γνωστό ότι μόνο ένζυμα των οικογενειών UGT1 και UGT2 μεταβολίζουν ξενοβιοτικές ουσίες.

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου UGT1A1 ελάχιστα έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία ως προς τον ρόλο τους στον μεταβολισμό των αντιεπιληπτικών ουσιών. Σε μια μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ αλληλίων του UGT1A1 και της γλυκουρονίδωσης της 5-(4-υδροξυφαινύλη)-5-φαινυλδαντοΐνης (4'-HPPH), μεταβολίτη της φαινυτοΐνης [72]. Σχετικά με το γονίδιο UGT1A3, μια μελέτη [73] ανίχνευσε χαμηλότερες συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα σε ασθενείς φορείς του αλληλίου *5. Οι ισομορφές του ένζυμου UGT1A4, που εμπλέκεται κυρίως στον μεταβολισμό της λαμοτριγίνης, έχουν συσχετιστεί με διαφορές στην ταχύτητα μεταβολισμού αυτής. Συγκεκριμένα, ερευνητές παρατήρησαν πως τα επίπεδα της

λαμοτριγίνης σε ασθενείς φορείς του αλληλίου *3 ήταν έως και 52% χαμηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς που έφεραν το αλληλίο *1 [74]. Ωστόσο, μια άλλη ομάδα ερευνητών έδωσε τα αντίθετα αποτελέσματα, καθώς τα ένζυμα UGT1A4*2 και UGT1A4*3 συσχετίστηκαν με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της λαμοτριγίνης *in vitro* [75].

Ο ρόλος των πολυμορφισμών του γονιδίου *UGT1A6*, ιδιαίτερα ως προς τον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, είναι περισσότερο μελετημένος στη βιβλιογραφία. Μια μελέτη σε ασθενείς υπό βαλπροϊκό οξύ διαπίστωσε πως η παρουσία του πολυμορφισμού A552C, και συγκεκριμένα οι ομόζυγοι φορείς A/A, είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βαλπροϊκού οξέος συγκριτικά με τους ετερόζυγους φορείς ή το σύνολο ετερόζυγων και C/C ομόζυγων ασθενών [76]. Τα ευρήματα αυτά επαληθεύονται και σε άλλη μελέτη, όπου η παρουσία των τριών πολυμορφισμών T19G, A541G και A552C σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή συνδεόταν με αυξημένες δόσεις βαλπροϊκού οξέος [77]. Παρομοίως, σε μια έρευνα ασθενών σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ παρατηρήθηκε πως οι φορείς των τριών παραπάνω πολυμορφισμών απαιτούσαν υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού οξέος συγκριτικά με τους ασθενείς σε απλή ετεροζυγωτία ή με μη πολυμορφικό γονότυπο [59]. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν επαληθεύτηκε η σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού A541G [78] ή των άλλων πολυμορφισμών του γονιδίου *UGT1A6* [73] και των επιπέδων του βαλπροϊκού στο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκε επίσης επίπτωση των πολυμορφισμών αυτών ούτε στην γλυκουρονίδωση της 4'-HPPH, μεταβολίτη της φαινυτοίνης [72]. Παρόλα αυτά, ο ρόλος των πολυμορφισμών αυτών φαίνεται να είναι σημαντικός, καθώς οι πολυμορφισμοί αυτοί ενδέχεται να κωδικοποιούν για ταχείς μεταβολίτες, όπως φαίνεται από την επίπτωση των πολυμορφισμών αυτών στον μεταβολισμό και άλλων ουσιών *in vivo* ή *in vitro* [79].

Εξ ίσου σημαντικό ένζυμο για τον μεταβολισμό ξενοβιοτικών παραγόντων είναι το ένζυμο UGT2B7. Σημαντικότερος πολυμορφισμός του ενζύμου είναι ο C802T. Σε σχέση με το βαλπροϊκό οξύ, διάφοροι ερευνητές απέτυχαν να συσχετίσουν την παρουσία του πολυμορφισμού με διαφορές στον μεταβολισμό του φαρμάκου [73, 77, 80]. Η παρουσία του πολυμορφισμού C-161T φαίνεται ότι σχετίζεται με τον μεταβολισμό της λαμοτριγίνης σύμφωνα με δύο μελέτες. Στη μία [81], η παρουσία του πολυμορφισμού σχετίζεται με τον λόγο συγκέντρωσης προς δόση οδηγώντας σε υψηλότερο λόγο σε ασθενείς TT ομόζυγους, ενώ τα δεδομένα αυτά φαίνεται να επαληθεύονται και σε άλλο πληθυσμό, όπου η ταχύτητα κάθαρσης της λαμοτριγίνης διαπιστώθηκε κατά 18% μειωμένη σε ασθενείς με γονότυπο TT ή CT [82]. Παρομοίως, μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε το ρόλο του πολυμορφισμού C-161T, σε συνδυασμό με τον T802C στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, αναδεικνύοντας

χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα στους φορείς των πολυμορφισμών αυτών [77]. Σε άλλη μελέτη [11], η παρουσία των πολυμορφισμών A-842G, C-161T και C802T δεν συσχετίστηκε με αλληλαγές στην ταχύτητα μεταβολισμού της καρβαμαζεπίνης. Επιπλέον, οι πολυμορφισμοί C-161T και A372G απέτυχαν να συσχετισθούν με ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικότητας [52].

Ο ρόλος των πολυμορφισμών στα υπόλοιπα ένζυμα των UGT1 και UGT2 οικογενειών είναι λιγότερο μελετημένος και κατανοητός. Η παρουσία πολυμορφισμών στο γονίδιο *UGT1A9* δεν συνδέθηκε ισχυρά με τον μεταβολισμό του 4'-HPPH [72] ή του βαλπροϊκού οξέος [77]. Τέλος, μια ομάδα ερευνητών ανέφερε χαμηλότερες ταχύτητες μεταβολισμού της λοραζεπάμης στην ομάδα εθελοντών με ομοζυγωτία στο αλληλίο *UGT2B15**2 συγκριτικά με την ομάδα ομόζυγων εθελοντών για το αλληλίο *1 [83].

Γ. Λοιπά Ένζυμα

Από τα υπόλοιπα ένζυμα που εμπλέκονται στις αντιδράσεις μεταβολισμού Φάσης I και II, μόνο για την μικροσωμιακή εποξειδική υδρολίση 1 (mEH1) υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν πολυμορφισμούς του γονιδίου της (EPHX1) με τον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών. Το ένζυμο αυτό εμπλέκεται ιδιαίτερα στον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης. Οι δύο συχνότεροι πολυμορφισμοί του γονιδίου είναι ο T337C και ο A416G. Αν και κάποιοι ερευνητές [84, 85] προσδιόρισαν το αλληλίο 337C ως βραδύ μεταβολίτη και το αλληλίο 416G ως ταχύ μεταβολίτη σε *in vitro* μελέτες, μια *in vivo* μελέτη [86] κατέληξε σε αντίστροφα συμπεράσματα σχετικά με τον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης. Μια άλλη μελέτη [87] συσχέτισε την παρουσία των δύο αυτών πολυμορφισμών με αυξημένη ημερήσια δόση συντήρησης. Μια μεγαλύτερη μελέτη [11] σε 234 ασθενείς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη σε μονοθεραπεία παρατήρησε συσχέτιση μόνο του T337C πολυμορφισμού με την απαιτούμενη δόση, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση του A416G πολυμορφισμού στην αναγκαία δοσολογία καρβαμαζεπίνης. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη [88] σε ασθενείς με επιληψία υπό αγωγή με καρβαμαζεπίνη κατέδειξε πως η παρουσία του πολυμορφισμού 337T σε ομόζυγη μορφή σχετιζόταν με χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Πολλά από τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν υφίστανται εκτενή μεταβολισμό στο ήπαρ, αλλά απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Πρωτεΐνες μεταφορείς που συμβάλλουν στην ενεργή απέκκριση ή επαναρρόφηση ουσιών μπορεί να επηρεάσουν την διαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιεπιληπτικών ουσιών. Σε μία μόνο μελέτη [89], οι ερευνητές παρατήρησαν πως η παρουσία

φαινουλαλανίνης αντί λευκίνης στη θέση 503 του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCTN1), οδηγεί σε ελλειμματική δραστηριότητα μεταφοράς της γκαμπαπεντίνης σε κύτταρα HEK-293. Οι ίδιοι μελετητές, *in vivo*, προσδιόρισαν πως σε άτομα ομόζυγα για φαινουλαλανίνη, η νεφρική κάθαρση της γκαμπαπεντίνης προσέγγιζε το ρυθμό πειραματικής διήθησης, ενώ σε άτομα ομόζυγα για λευκίνη, υπήρχε επιπλέον ενεργητική απέκκριση γκαμπαπεντίνης. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει πως ο OCTN1 συμβάλλει στην ενεργητική απέκκριση της γκαμπαπεντίνης, ενώ η παρουσία του πολυμορφισμού αυτού καθιστά τον μεταφορέα πρακτικά ανενεργό. Αν και δεν υπάρχουν περισσότερα στοιχεία στη βιβλιογραφία που να επιβεβαιώνουν ή να απορρίπτουν το εύρημα αυτό, παρόμοια ευρήματα μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ-ΣΤΟΧΟΙ

Α. Διάλυτοι Νατρίου

Ο καλύτερα μελετημένος πολυμορφισμός του γονιδίου *SCN1A* είναι ο rs3812718, που οδηγεί σε αντικατάσταση μιας βάσης γουανωσίνης (G) από μια αδενοσίνη (A). Σε μια από τις πρώτες μελέτες που προσδιόρισαν το ρόλο του πολυμορφισμού αυτού στον έλεγχο των κρίσεων και στην αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών ουσιών, οι ερευνητές παρατήρησαν πως η μέγιστη δόση τόσο της φαινυτοΐνης όσο και της καρβαμαζεπίνης σχετιζόταν με την παρουσία του πολυμορφισμού rs3812718 και συγκεκριμένα η αύξηση των αλληλίων G σχετιζόταν με μικρότερες μέγιστες δόσεις των δύο αυτών αντιεπιληπτικών φαρμάκων [48]. Σε μια ανάλογη μελέτη [90] ασθενών που λάμβαναν φαινυτοΐνη, ο αριθμός των G αλληλίων σχετιζόταν με χαμηλότερη μέση συγκέντρωση φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Μια άλλη μελέτη [91] προσδιόρισε το ρόλο του παραπάνω πολυμορφισμού στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως ο γονότυπος AA ήταν συχνότερος στην φαρμακοανθεκτική ομάδα και ο γονότυπος αυτός σχετιζόταν με αύξηση του κινδύνου για ανθεκτικότητα στην καρβαμαζεπίνη κατά 2,7 φορές. Επιπλέον, οι Krikova et al. [92] προσδιόρισαν τον γονότυπο σε 50 ασθενείς που λάμβαναν λαμοτριγίνη και παρατήρησαν πως ο αριθμός των αλληλίων A σχετιζόταν με αύξηση της μέσης δόσης λαμοτριγίνης και της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος. Επίσης, οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλίου A στην ομάδα των ασθενών με επιληψία συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Οι Hung et al [11], μελετώντας ασθενείς με επιληψία υπό μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη, επαληθεύσαν την παρατήρηση, πως οι φορείς του πολυμορφισμού rs3812718 απαιτούσαν υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης. Τα ευρήματα αυτά επαληθεύτηκαν και από άλλους μελετητές [93], οι οποίοι προσδιόρισαν

διάφορους πολυμορφισμούς του γονιδίου *SCN1A* σε ασθενείς με εστιακή επιληψία πρόσφατης έναρξης που είχαν τεθεί σε μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη. Η παρουσία του αλληλίου A του πολυμορφισμού rs3812718 σχετίστηκε επίσης με πρώιμη διακοπή της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη. Στους ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη για 12 μήνες, η παρουσία του γονότυπου AA σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερη δόση συντήρησης και επίπεδα ορού καρβαμαζεπίνης, συγκριτικά με τον γονότυπο GG.

Άλλοι ερευνητές [94] απέτυχαν να επαληθεύσουν τα παραπάνω ευρήματα. Συγκεκριμένα, σε 369 ασθενείς με επιληψία εστιακής έναρξης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της μέσης δόσης καρβαμαζεπίνης και των συχνοτήτων των γονοτύπων. Σε μια άλλη μελέτη [95] η προσπάθεια συσχέτισης διαφόρων γονοτύπων (μεταξύ αυτών και του rs3812718) με εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για τον πολυμορφισμό αυτό, όπως και για το σύνολο σχεδόν των υπολοίπων μελετηθέντων πολυμορφισμών των γονιδίων *SCN1A*, *SCN2A* και *SCN3A*. Στα ίδια πλαίσια, άλλοι ερευνητές [52] μελετώντας τον ρόλο διαφόρων πολυμορφισμών (μεταξύ αυτών και των rs2298771 και rs3812718 του γονιδίου *SCN1A*) δεν κατάφεραν να αναδείξουν σημαντική σχέση μεταξύ των παραπάνω πολυμορφισμών και του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας.

Πρόσφατα, μια μελέτη [96] σε ασθενείς, εκ των οποίων οι περισσότεροι λάμβαναν καρβαμαζεπίνη και οξικαρβαμαζεπίνη, δεν σημείωσε διαφορές στην κατανομή του πολυμορφισμού μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε όταν η φαρμακοανθεκτική ομάδα περιορίστηκε στα άτομα που λάμβαναν μόνο καρβαμαζεπίνη και οξικαρβαμαζεπίνη. Οι ερευνητές δεν παρατήρησαν επίσης σχέση και μεταξύ του γονότυπου και της δόσης της καρβαμαζεπίνης ή της οξικαρβαμαζεπίνης. Σχετικά με την επίπτωση του πολυμορφισμού rs3812718 σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, μια μελέτη [50] κατέδειξε σχέση μεταξύ αυτού και του λόγου συγκέντρωση προς δόση φαινυτοΐνης. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές [97] μελετώντας ασθενείς υπό μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ δεν ανέδειξαν σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και της απάντησης στη θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ.

Αναφορικά με τα γονίδια *SCN2A* και *SCN3A*, μια μελέτη [95] εντόπισε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs2304016 του γονιδίου *SCN2A* και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας. Ο γονότυπος AA βρέθηκε να σχετίζεται με φαρμακοανθεκτικότητα. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού rs17183814 του γονιδίου *SCN2A* και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας [98]. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά αμφισβητούνται [99].

Β. Υποδοχείς GABA

Λίγες έρευνες υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχε-

τικά με τον ρόλο διαφόρων πολυμορφισμών στην ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικότητας. Μια μελέτη [100] κατέδειξε πως ο πολυμορφισμός rs2279020 του γονιδίου της υπομονάδας GABRA1 σχετίζεται με εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας σε ασθενείς ομόζυγους στον πολυμορφισμό αυτό. Άλλοι ερευνητές μελέτησαν τους πολυμορφισμούς rs3219151, rs2229944 και rs9362632. Αν και βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών και προδιάθεσης σε εμφάνιση επιληψίας, δεν αποδείχθηκε ο ρόλος τους στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας [101].

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα έως σήμερα υπάρχοντα δεδομένα συνθέτουν μια περίπλοκη εικόνα, με αντικρουόμενα στοιχεία και ευρήματα. Το πλήθος των ευρημάτων αυτών παρουσιάζεται συνοπτικά για τους σημαντικότερους πολυμορφισμούς στον Πίνακα 1. Ο ρόλος διαφόρων πολυμορφισμών στη εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας ή

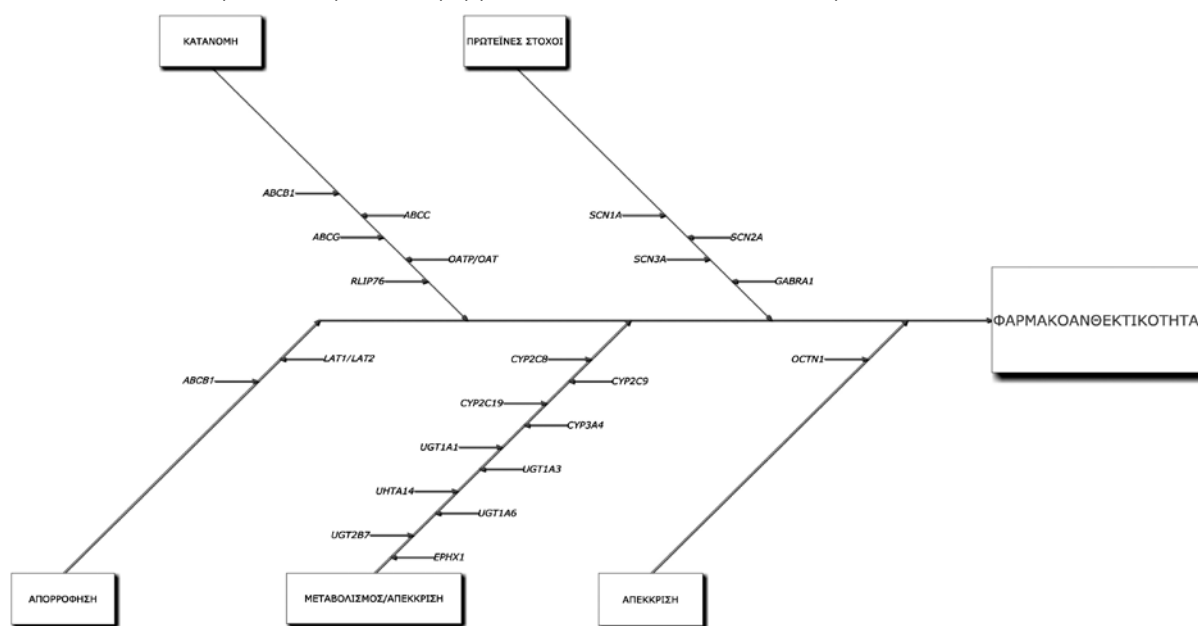
η απόρριψη αυτού μπορεί να σχετίζεται με διάφορους συγχυτικούς παράγοντες που κάνουν δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι εθνοτικές διαφορές, οι διαφορετικές μορφές επιληψίας, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, ακόμα και ο ορισμός της φαρμακοανθεκτικότητας ενδέχεται να τροποποιούν τα ευρήματα των διαφόρων ερευνητικών ομάδων. Ο υπερκερασμός των τεχνικών αυτών δυσκολιών πρέπει να συνδυαστεί με την αντίληψη πως η φαρμακοανθεκτικότητα είναι ένα μάλλον σύνθετο πολυγονιδιακό φαινόμενο (Εικ. 1) και η εμφάνισή της πρέπει να αποδοθεί σε συνδυασμούς πολυμορφισμών σε πολλά γονίδια στα διάφορα στάδια της πορείας των φαρμάκων. Στα πλαίσια αυτά μεγαλύτερες μελέτες που θα περιλαμβάνουν καλύτερα κατηγοριοποιημένους ασθενείς και θα μελετούν πολυμορφισμούς σε συνδυασμούς γονιδίων, καθώς και μεγάλες μετα-αναλύσεις των ευρημάτων αυτών ενδέχεται να ρίξουν περισσότερο φως και να αποσαφηνίσουν την θολή σημερινή εικόνα.

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση σημαντικότερων γονιδίων και πολυμορφισμών σχετιζόμενων με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας

Όνομα γονιδίου - πρωτεΐνης	Φυσιολογική λειτουργία	SNP ID	Αντικατάσταση		Πιθανή επίδραση πολυμορφισμού	Βιβλιογραφικές Αναφορές	
			Νουκλεοτιδίου	Αμινοξέος		ΜΕ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΧΩΡΙΣ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ABCB1 - ΓΛΥΚΟ-ΠΡΩΤΕΪΝΗ Ρ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑΣ ΟΥΣΙΩΝ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ - ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΙ ΣΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	rs1045642	C σε T	Ισοθευκίνη σε Ισοθευκίνη	i) Εντερική απορρόφηση ii) Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	i) [7], [8], [9] ii) [13], [9], [10], [14-17], [26]	i) [10], [11] ii) [18-25], [27], [30]
		rs1128503	C σε T	Γλυκίνη σε Γλυκίνη	i) Εντερική απορρόφηση ii) Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	ii) [9], [10], [14-17]	i) [10], [11] ii) [18-25], [30]
		rs2032582	G σε T/A	Αλανίνη σε Σερίνη/Θρεονίνη	i) Εντερική απορρόφηση ii) Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	ii) [9], [10], [14-17]	i) [10], [11] ii) [18-25], [30]
		rs3213619	T σε C		Έκφραση γονιδίου	-	[10]
		rs717620	C σε T	-	Έκφραση γονιδίου	[27], [39]	[35], [37], [38]
ABCC2 - MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN 2	ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΙ ΣΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	rs2273697	G σε A	Βαλίνη σε Ισοθευκίνη	Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	[40]	[35], [36], [37], [38]
		rs3740066	C σε T	Ισοθευκίνη σε Ισοθευκίνη	Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	[27]	[35], [37], [38]
CYP2C9	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ Ι ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs1799853	C σε T	Αργινίνη σε Κυστεΐνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[44-47]	[49], [52]
		rs1057910	A σε C	Ισοθευκίνη σε Λευκίνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[39], [44-48], [50], [51], [53-58]	[49], [52], [59]

CYP2C19	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ I ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs4244285	G σε A	Προθίνη σε Προθίνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[47], [61], [63], [64]	[39], [49], [52], [57], [65]
		rs4986893	G σε A	Τρυπτοφάνη σε Κωδικόνιο λήξης	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[47], [50], [61], [63], [64]	[39], [49], [52], [57], [65]
UGT1A6	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ II ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs6759892	T σε G	Σερίνη σε Αλανίνη	Αυξημένη ταχύτητα μεταβολισμού	[59], [77], [79]	[72], [73]
		rs2070959	A σε G	Θρεονίνη σε Αλανίνη	Αυξημένη ταχύτητα μεταβολισμού	[59], [77], [79]	[72], [73], [78]
		rs1105879	A σε C	Αργινίνη σε Σερίνη	Αυξημένη ταχύτητα μεταβολισμού	[59], [76], [77], [79]	[72], [73]
UGT2B7	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ II ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs7439366	C σε T	Ιστιδίνη σε Τυροσίνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[77]	[11], [73], [77], [80]
		rs7668258	C σε T	-	Μειωμένη έκφραση γονιδίου	[77], [81], [82]	[11], [52]
ERHX1 - mEH1	ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ - ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΑ	rs1051740	C σε T	Τυροσίνη σε Ιστιδίνη	Αλληλαγές στην ταχύτητα μεταβολισμού (αντικρουόμενες παρατηρήσεις)	[11], [84], [85], [87], [88]	[86]
		rs2234922	A σε G	Ιστιδίνη σε Αργινίνη	Αλληλαγές στη ταχύτητα μεταβολισμού (αντικρουόμενες παρατηρήσεις)	[84], [85], [87]	[11], [86]
SCN1A	ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΤΑΣΕΟΞΑΡΤΩΜΕ- ΝΟΥ ΔΙΑΥΛΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ - ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΟΧΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	rs3812718	G σε A	-	Αυξημένη ευαισθησία στη δράση των φαρμάκων (;)	[11], [48], [50], [90-93]	[52], [94-97], [99]
SCN2A	ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΤΑΣΕΟΞΑΡΤΩΜΕ- ΝΟΥ ΔΙΑΥΛΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ - ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΟΧΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	rs2304016	A σε G	-	Αλληλαγές στην ευαισθησία του υποδοχέα στη δράση των φαρμάκων (;)	[95]	[99]
		rs17183814	G σε A	Αργινίνη σε Λυσίνη	Αλληλαγές στην ευαισθησία του υποδοχέα στη δράση των φαρμάκων (;)	[98]	[99]
GABRA1	ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΔΟΧΕΑ GABA - ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΟΧΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	rs2279020	A σε G	-	Εμφάνιση φαρμακοανθεκτι- κότητας - Ασαφής μηχανισμός	[100]	

Εικόνα 1. Πολυγονιδιακό μοντέλο φαρμακοανθεκτικότητας στην επιληψία



Acknowledgement

Η πράξη συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης-ΕΤΠΑ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ – ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ –ΗΠΕΙΡΟΥ 2007-2013» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ 2007-2013).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Stewart, B.H., et al., A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res*, 1993. 10(2): p. 276-81.
- Dickens, D., et al., Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol*, 2012. 83(6): p. 805-14.
- Lage, H., ABC-transporters: implications on drug resistance from microorganisms to human cancers. *Int J Antimicrob Agents*, 2003. 22(3): p. 188-99.
- Awasthi, S., et al., RLIP76, a non-ABC transporter, and drug resistance in epilepsy. *BMC Neurosci*, 2005. 6: p. 61.
- Rossier, G., et al., LAT2, a new basolateral 4F2hc/CD98-associated amino acid transporter of kidney and intestine. *J Biol Chem*, 1999. 274(49): p. 34948-54.
- Kuhne, A., et al., Genetic polymorphisms in the amino acid transporters LAT1 and LAT2 in relation to the pharmacokinetics and side effects of melphalan. *Pharmacogenet Genomics*, 2007. 17(7): p. 505-17.
- Kerb, R., et al., The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J*, 2001. 1(3): p. 204-10.
- Simon, C., et al., Intestinal expression of cytochrome P450 enzymes and ABC transporters and carbamazepine and phenytoin disposition. *Acta Neurol Scand*, 2007. 115(4): p. 232-42.
- Ebid, A.H., M.M. Ahmed, and S.A. Mohammed, Therapeutic drug monitoring and clinical outcomes in epileptic Egyptian patients: a gene polymorphism perspective study. *Ther Drug Monit*, 2007. 29(3): p. 305-12.
- Seo, T., et al., ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*, 2006. 7(4): p. 551-61.
- Hung, C.C., et al., Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics*, 2012. 13(2): p. 159-69.
- Lazarowski, A., et al., ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2007. 48 Suppl 5: p. 140-9.
- Siddiqui, A., et al., Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*, 2003. 348(15): p. 1442-8.
- Zimprich, F., et al., Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2004. 63(6): p. 1087-9.
- Hung, C.C., et al., Complex haplotypic effects of

- the ABCB1 gene on epilepsy treatment response. *Pharmacogenomics*, 2005. 6(4): p. 411-7.
16. Kwan, P., et al., *Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese*. *Epilepsy Behav*, 2007. 11(1): p. 112-7.
 17. Hung, C.C., et al., *Association of polymorphisms in NR1I2 and ABCB1 genes with epilepsy treatment responses*. *Pharmacogenomics*, 2007. 8(9): p. 1151-8.
 18. Tan, N.C., et al., *Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy*. *Neurology*, 2004. 63(6): p. 1090-2.
 19. Sills, G.J., et al., *Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment*. *Epilepsia*, 2005. 46(5): p. 643-7.
 20. Kim, D.W., et al., *Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy*. *Seizure*, 2006. 15(5): p. 344-7.
 21. Kim, Y.O., et al., *Single nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance 1 gene in Korean epileptics*. *Seizure*, 2006. 15(1): p. 67-72.
 22. Leschziner, G., et al., *Clinical factors and ABCB1 polymorphisms in prediction of antiepileptic drug response: a prospective cohort study*. *Lancet Neurol*, 2006. 5(8): p. 668-76.
 23. Ozgon, G.O., et al., *Association of MDR1 (C3435T) polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey*. *Eur Neurol*, 2008. 59(1-2): p. 67-70.
 24. Shahwan, A., et al., *The controversial association of ABCB1 polymorphisms in refractory epilepsy: an analysis of multiple SNPs in an Irish population*. *Epilepsy Res*, 2007. 73(2): p. 192-8.
 25. Szoeki, C., et al., *Multidrug-resistant genotype (ABCB1) and seizure recurrence in newly treated epilepsy: data from international pharmacogenetic cohorts*. *Epilepsia*, 2009. 50(7): p. 1689-96.
 26. Basic, S., et al., *The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy*. *Seizure*, 2008. 17(6): p. 524-30.
 27. Qu, J., et al., *ABCC2 polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in Chinese epileptic patients*. *CNS Neurosci Ther*, 2012. 18(8): p. 647-51.
 28. Grover, S., et al., *Genetic association analysis of transporters identifies ABCC2 loci for seizure control in women with epilepsy on first-line antiepileptic drugs*. *Pharmacogenet Genomics*, 2012. 22(6): p. 447-65.
 29. Haerian, B.S., et al., *Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis*. *Pharmacogenomics*, 2011. 12(5): p. 713-25.
 30. Haerian, B.S., et al., *Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy*. *Seizure*, 2011. 20(7): p. 546-53.
 31. Haerian, B.S., et al., *Lack of association of ABCB1 and PXR polymorphisms with response to treatment in epilepsy*. *Seizure*, 2011. 20(5): p. 387-94.
 32. Takano, A., et al., *Evaluation of in vivo P-glycoprotein function at the blood-brain barrier among MDR1 gene polymorphisms by using 11C-verapamil*. *J Nucl Med*, 2006. 47(9): p. 1427-33.
 33. Vogelgesang, S., et al., *Deposition of Alzheimer's beta-amyloid is inversely correlated with P-glycoprotein expression in the brains of elderly non-demented humans*. *Pharmacogenetics*, 2002. 12(7): p. 535-41.
 34. Vogelgesang, S., et al., *Expression of multidrug transporters in dysembryoplastic neuroepithelial tumors causing intractable epilepsy*. *Clin Neuropathol*, 2004. 23(5): p. 223-31.
 35. Seo, T., et al., *ABCC2 haplotype is not associated with drug-resistant epilepsy*. *J Pharm Pharmacol*, 2008. 60(5): p. 631-5.
 36. Kim, D.W., et al., *Lack of association between ABCB1, ABCG2, and ABCC2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in partial epilepsy*. *Epilepsy Res*, 2009. 84(1): p. 86-90.
 37. Hilger, E., et al., *Lack of association between ABCC2 gene variants and treatment response in epilepsy*. *Pharmacogenomics*, 2012. 13(2): p. 185-90.
 38. Kwan, P., et al., *Gene-wide tagging study of the association between ABCC2, ABCC5 and ABCG2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy*. *Pharmacogenomics*, 2011. 12(3): p. 319-25.
 39. Ufer, M., et al., *Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy*. *Pharmacogenet Genomics*, 2009. 19(5): p. 353-62.
 40. Ufer, M., et al., *Impact of ABCC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy*. *Pharmacogenet Genomics*, 2011. 21(10): p. 624-30.
 41. Awasthi, Y.C., et al., *The non-ABC drug transporter RLIP76 (RALBP-1) plays a major role in the mechanisms of drug resistance*. *Curr Drug Metab*, 2007. 8(4): p. 315-23.
 42. Soranzo, N., et al., *Lack of support for a role for RLIP76 (RALBP1) in response to treatment or predisposition to epilepsy*. *Epilepsia*, 2007. 48(4): p. 674-83.

43. Leschziner, G.D., et al., *The association between polymorphisms in RLIP76 and drug response in epilepsy*. Pharmacogenomics, 2007. 8(12): p. 1715-22.
44. Mamiya, K., et al., *The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics*. Epilepsia, 1998. 39(12): p. 1317-23.
45. Aynacioglu, A.S., et al., *Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin*. Br J Clin Pharmacol, 1999. 48(3): p. 409-15.
46. van der Weide, J., et al., *The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement*. Pharmacogenetics, 2001. 11(4): p. 287-91.
47. Hung, C.C., et al., *Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms*. Ther Drug Monit, 2004. 26(5): p. 534-40.
48. Tate, S.K., et al., *Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102(15): p. 5507-12.
49. Taguchi, M., et al., *Evaluation of phenytoin dosage regimens based on genotyping of CYP2C subfamily in routinely treated Japanese patients*. Drug Metab Pharmacokinet, 2005. 20(2): p. 107-12.
50. Hung, C.C., et al., *Effects of polymorphisms in six candidate genes on phenytoin maintenance therapy in Han Chinese patients*. Pharmacogenomics, 2012. 13(12): p. 1339-49.
51. Kumari, R., et al., *Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population*. Indian J Hum Genet, 2011. 17 Suppl 1: p. S32-40.
52. Sanchez, M.B., et al., *Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy*. Seizure, 2010. 19(2): p. 93-101.
53. Ramasamy, K., et al., *Severe phenytoin toxicity in a CYP2C9*3*3 homozygous mutant from India*. Neurol India, 2007. 55(4): p. 408-9.
54. Kesavan, R., S.K. Narayan, and C. Adithan, *Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. 66(7): p. 689-96.
55. Thakkar, A.N., et al., *Association of CYP2C9 polymorphisms with phenytoin toxicity in Indian patients*. Neurol India, 2012. 60(6): p. 577-80.
56. Depondt, C., et al., *A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity*. Eur J Neurol, 2011. 18(9): p. 1159-64.
57. Goto, S., et al., *Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese*. Ther Drug Monit, 2007. 29(1): p. 118-21.
58. Tan, L., et al., *The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients*. Clin Neurol Neurosurg, 2010. 112(4): p. 320-3.
59. Guo, Y., et al., *Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy*. Drug Metab Pharmacokinet, 2012. 27(5): p. 536-42.
60. Hall, S.D., et al., *Characterization and inhibition of mephenytoin 4-hydroxylase activity in human liver microsomes*. J Pharmacol Exp Ther, 1987. 240(1): p. 216-22.
61. Mamiya, K., et al., *CYP2C19 polymorphism effect on phenobarbitone*. Pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy: analysis by population pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol, 2000. 55(11-12): p. 821-5.
62. Andersson, T., et al., *Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms*. Br J Clin Pharmacol, 1994. 38(2): p. 131-7.
63. Jiang, D., et al., *Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. 65(12): p. 1187-93.
64. Okada, Y., et al., *Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance*. Ther Drug Monit, 2008. 30(4): p. 540-3.
65. Lakhan, R., et al., *Possible role of CYP2C9 & CYP2C19 single nucleotide polymorphisms in drug refractory epilepsy*. Indian J Med Res, 2011. 134: p. 295-301.
66. Miyazaki, M., et al., *Defective activity of recombinant cytochromes P450 3A4.2 and 3A4.16 in oxidation of midazolam, nifedipine, and testosterone*. Drug Metab Dispos, 2008. 36(11): p. 2287-91.
67. Maekawa, K., et al., *Functional characterization of CYP3A4.16: catalytic activities toward midazolam and carbamazepine*. Xenobiotica, 2009. 39(2): p. 140-7.
68. Maekawa, K., et al., *CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs*. Drug Metab Dispos, 2010. 38(12): p. 2100-4.

69. Park, P.W., et al., *Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients*. J Clin Pharm Ther, 2009. 34(5): p. 569-74.
70. Floyd, M.D., et al., *Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women*. Pharmacogenetics, 2003. 13(10): p. 595-606.
71. He, P., et al., *Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo*. Clin Pharmacol Ther, 2005. 77(5): p. 373-87.
72. Yamanaka, H., et al., *Urinary excretion of phenytoin metabolites, 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin and its O-glucuronide in humans and analysis of genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases*. Drug Metab Pharmacokinet, 2005. 20(2): p. 135-43.
73. Chu, X.M., et al., *Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2012. 68(10): p. 1395-401.
74. Gulcebi, M.I., et al., *The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy*. Epilepsy Res, 2011. 95(1-2): p. 1-8.
75. Zhou, J., U.A. Argikar, and R.P. Remmel, *Functional analysis of UGT1A4(P24T) and UGT1A4(L48V) variant enzymes*. Pharmacogenomics, 2011. 12(12): p. 1671-9.
76. Sun, Y.P., et al., *[Effect of UGT1A6 genetic polymorphisms on the metabolism of sodium valproate]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007. 87(29): p. 2033-5.
77. Hung, C.C., et al., *Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization*. Pharmacogenomics, 2011. 12(8): p. 1107-17.
78. Wang, Y., et al., *[Effect of UGT1A6 A541G genetic polymorphism on the metabolism of valproic acid in Han epileptic children from Henan]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2010. 12(6): p. 429-32.
79. Chatzistefanidis, D., et al., *Functional impact and prevalence of polymorphisms involved in the hepatic glucuronidation of valproic acid*. Pharmacogenomics, 2012. 13(9): p. 1055-71.
80. Guo, Y., et al., *Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy*. Drug Metab Pharmacokinet, 2012.
81. Blanca Sanchez, M., et al., *UGT2B7_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study*. Ther Drug Monit, 2010. 32(2): p. 177-84.
82. Singkham, N., et al., *Influence of the UGT2B7_-161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2012.
83. Chung, J.Y., et al., *Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers*. Clin Pharmacol Ther, 2005. 77(6): p. 486-94.
84. Hassett, C., et al., *Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants*. Hum Mol Genet, 1994. 3(3): p. 421-8.
85. Maekawa, K., et al., *Non-synonymous single nucleotide alterations in the microsomal epoxide hydrolase gene and their functional effects*. Xenobiotica, 2003. 33(3): p. 277-87.
86. Nakajima, Y., et al., *Haplotype structures of EPHX1 and their effects on the metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide in Japanese epileptic patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. 61(1): p. 25-34.
87. Makmor-Bakry, M., et al., *Genetic variants in microsomal epoxide hydrolase influence carbamazepine dosing*. Clin Neuropharmacol, 2009. 32(4): p. 205-12.
88. Puranik, Y.G., et al., *Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy*. Pharmacogenomics, 2013. 14(1): p. 35-45.
89. Urban, T.J., et al., *Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin*. Clin Pharmacol Ther, 2008. 83(3): p. 416-21.
90. Tate, S.K., et al., *A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose*. Pharmacogenet Genomics, 2006. 16(10): p. 721-6.
91. Abe, T., et al., *Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy*. Br J Clin Pharmacol, 2008. 66(2): p. 304-7.
92. Krikova, E.V., et al., *[Association study of the SCN1 gene polymorphism and effective dose of lamotrigine]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2009. 109(10): p. 57-62.
93. Zhou, B.T., et al., *Comprehensive analysis of the association of SCN1A gene polymorphisms with the retention rate of carbamazepine following monotherapy for new-onset focal seizures in the Chinese Han population*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012. 39(4): p. 379-84.
94. Zimprich, F., et al., *A functional polymorphism in the SCN1A gene is not associated with carbamazepine dosages in Austrian patients with epilepsy*. Epilepsia, 2008. 49(6): p. 1108-9.
95. Kwan, P., et al., *Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium*

- channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression.* Pharmacogenet Genomics, 2008. 18(11): p. 989-98.
96. Manna, I., et al., *A functional polymorphism in the SCN1A gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy.* Epilepsia, 2011. 52(5): p. e40-4.
 97. Haerian, B.S., et al., *SCN1A IVS5N+5 polymorphism and response to sodium valproate: a multicenter study.* Pharmacogenomics, 2012. 13(13): p. 1477-85.
 98. Lakhan, R., et al., *Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population.* Br J Clin Pharmacol, 2009. 68(2): p. 214-20.
 99. Haerian, B.S., et al., *SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis.* Pharmacogenomics, 2013. 14(10): p. 1153-66.
 100. Kumari, R., et al., *Association of alpha subunit of GABAA receptor subtype gene polymorphisms with epilepsy susceptibility and drug resistance in north Indian population.* Seizure, 2010. 19(4): p. 237-41.
 101. Kumari, R., et al., *Potential role of GABAA receptor subunit; GABRA6, GABRB2 and GABRR2 gene polymorphisms in epilepsy susceptibility and pharmacotherapy in North Indian population.* Clin Chim Acta, 2011. 412(13-14): p. 1244-8.