

Received: 2013.07.15
Accepted: 2015.03.26
Published: 2015.07.07

Charakterystyka wybranych mechanizmów molekularnych wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwdepresyjnych

Characterisation of selected molecular mechanisms influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants

Agnieszka Jeleń, Aleksandra Sałagacka, Ewa Balcerczak

Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki
Zakład Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Na depresję cierpi ponad 350 milionów ludzi na świecie, a prognozowany jest dalszy wzrost liczby zachorowań. Potrzeba poznania mechanizmów rozwoju tej choroby oraz sposobów jej skutecznego zwalczania ciągle wzrasta. Leczenie farmakologiczne jest głównym elementem terapii przeciwdepresyjnej, a jej niepowodzenie jest istotnym problemem psychiatrii klinicznej. Mimo dużej liczby dostępnych leków, jedynie 50% poddawanych terapii pojedynczym preparatem uzyskuje remisję. Czynniki genetyczne predysponujące do rozwoju choroby oraz prognozujące przebieg jej leczenia nadal nie są dobrze scharakteryzowane i wykorzystywane, mimo że najprawdopodobniej odgrywają znaczącą rolę w obu zjawiskach. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczącej wpływu wybranych genów na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwdepresyjnych przez zmianę funkcji i/lub budowy kodowanych przez nie białek. Opisano najlepiej poznane polimorfizmy genów kodujących izoenzymy należące do grupy enzymów cytochromu P-450, zaangażowane w metabolizm powszechnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych, do których należą: CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP1A2 i CYP3A4/5. Scharakteryzowano także cztery polimorfizmy genu ABCB1 (rs 1045642, rs 2032582, rs 1128503 i rs 2032583), kodującego glikoproteinę P zaangażowaną w transport dużej grupy preparatów stosowanych w terapii depresji. Dla dobra pacjentów cierpiących na depresję, celem poprawy efektywności terapii, istotna wydaje się ocena i uwzględnienie wszystkich, poznanych dotąd, mechanizmów w planowaniu leczenia.

Słowa kluczowe:

depresja • odpowiedź na leczenie • farmakogenetyka • polimorfizm genetyczny • glikoproteina P • cytochrom P-450

Summary

Over 350 millions of people suffer from depression worldwide, and an increase in the incidence of the disease is expected in the coming years. Therefore, there is a strong need of knowing the mechanisms of development this disease and its effective treatment. Pharmacological therapy is an essential element of antidepressant therapy and its failure is a serious problem in clinical psychiatry. In spite of large number of available medicines, only 50% of patients achieved remission after single-drug treatment. Genetic factors which predispose to depression development and predict an outcome of its pharmacotherapy, probably play a substantial role in these phenomena. In spite of this, they are still not characterized enough and applied in practice. Therefore, the aim of this study is to present the current knowledge of the impact

Key words:	of selected genes on pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants by changing function and/or structure of encoded proteins. In the review the best known polymorphisms of selected genes encoding isoenzymes of cytochrome P-450, responsible for metabolism of popular antidepressant drugs, namely CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4/5 are described. Further, 4 polymorphisms of <i>ABCB1</i> gene (rs 1045642, rs 2032582, rs 1128503 and rs 2032583) encoding glycoprotein P, which play a key role in transportation of large number of drugs used in treatment of depression. For benefit of treatment of patients with depression, it is worthy to estimate and to take on the board all so far known mechanisms of planning therapy.
Key words:	depression • treatment outcome • pharmacogenetics • genetic polymorphism • P-Glycoprotein • cytochrome P-450
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1160610
Word count:	3961
Tables:	2
Figures:	–
References:	57

Adres autorki: mgr Agnieszka Jeleń, Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki, Zakład Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: agnieszka.jelen@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **5-HT** – serotonina (5-hydroksytryptamina), **10-OH-NT** – 10-hydroksynortryptylina, **ABC** – kasetta wiążąca ATP (ATP-binding cassette), **ABCB1** – pierwszy członek podrodziny B transporterów wiążących kasetę ATP (ATP-binding cassette subfamily B member 1), **CNV** – wielokrotniona liczba kopii genu (copy number variants), **DA** – dopamina, **EM** – szybki metabolizer (extensive metaboliser), **HAM-D** – Skala Depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression), **IM** – pośredni metabolizer (intermediate metaboliser), **IMAO** – inhibitory monoaminooksydazy (monoaminooxidase inhibitors), **MFO** – układ wieloczynnościowej monoooksydazy (mixed function oxidases), **MDR1** – gen oporności wielolekowej typu 1 (multidrug-resistance gene 1), **NA** – noradrenalina, **NRI** – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (noradrenalin reuptake inhibitors), **P-gp** – glikoproteina P, **PM** – wolny metabolizer (poor metaboliser), **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphisms), **SNRI** – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny/noradrenaliny (serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors), **SSRI** – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors), **TCA** – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (tricyclic antidepressants), **UM** – ultraszybki metabolizer (ultrarapid metaboliser), **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization).

Depresja jest najczęstszą chorobą psychiczną, zaliczoną do grupy chorób cywilizacyjnych. Na świecie cierpi na nią ponad 350 milionów ludzi, tylko w Polsce jest to prawie półtora miliona [25]. Chociaż przyczyna depresji nie została jak dotąd jednoznacznie ustalona, to do czynników predysponujących do jej wystąpienia można zaliczyć: płeć (kobiety chorują dwukrotnie częściej), czynniki genetyczne (choroba u najbliższego członka rodziny), niekorzystne warunki ekonomiczne i/lub społeczne lub wystąpienie innej choroby przewlekłej. Z doniesień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) wynika, że w 2004 r. depresja zajmowała trzecią pozycję w rankingu najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Ponadto WHO przedstawia alarmujące prognozy na 2030 r., kiedy to depresja będzie podstawowym problemem zdrowotnym w świecie. Na podstawie szacunkowych danych stwierdzono, że mniej niż połowa osób cierpią-

cych z powodu depresji otrzymuje potrzebną opiekę, a na niektórych obszarach odsetek wynosi zaledwie 10% [56]. Ponadto depresja jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej czy zawału [32].

Skuteczne leczenie składa się z terapii psychospołecznej oraz leczenia farmakologicznego. Najczęściej stosowane w tej chorobie leki należą do następujących grup:

1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)
2. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)
3. Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)
4. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny/noradrenaliny (SNRI)
5. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI)

Tabela 1. Ogólna charakterystyka głównych grup leków przeciwdepresyjnych [36]

Grupa leków	Przedstawiciele	Ogólny mechanizm działania	Szczególne wskazania	Działania niepożądane
TCA	Amitryptylina Nortryptylina Imipramina Klomipramina Dezipramina Doksepina	hamowanie wychwytu neuronalnego noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT), w przypadku niektórych preparatów także dopaminy (DA) blokowanie oraz zmiana gęstości receptorów, np.: $\alpha 1$ adrenergicznych, H1 histaminowych, M cholinergicznych, 5-HT _{2A} serotoninerгіcznych	ciężkie postaci depresji, szczególnie w przypadku depresji typu endogennego w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych	objawy cholinolityczne (suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia akomodacji, zatrzymanie moczu, wzrost ciśnienia śródgałkowego, tachykardia), senność/bezsenność, niepokój, zaburzenia koncentracji, upośledzenie pamięci, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca, sedacja, przyrost masy ciała
SSRI	Fluoksetyna Fluwoksamina Paroksetyna Citalopram Escitalopram Sertralina	selektywne hamowanie wychwytu 5-HT zmniejszenie wrażliwości autoreceptorów serotoninerгіcznych 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} oraz blokowanie receptorów 5-HT ₂	oporność lub przeciwwskazania do terapii TCA zapobieganie zaburzeniom depresyjnym nawracającym	utrata łaknienia, nudności, wymioty, biegunki, bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu, zaburzenia funkcji seksualnych, hipoglikemia, hiponatremia, krwawienia z przewodu pokarmowego nie należy łączyć SSRI z lekami nasilającymi czynność układu 5-HT, ponieważ może to skutkować wystąpieniem zespołu serotoninerгіcznego
IMAO	Maklobemid	nasilenie przekąźnictwa 5-HT, NA i DA obniżenie aktywności receptorów $\alpha 2$ i 5-HT ₂ oraz autoreceptorów 5-HT _{1A}		zaburzenia snu, bóle i zawroty głowy, suchość w ustach, drżenie mięśniowe, zaburzenia widzenia, zaparcia
SNRI	Wenlafaksyna	hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT i NA		nudności, zawroty głowy, bezsenność/senność, suchość w ustach, pocenie się, nadmierna nerwowość, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia akomodacji, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia funkcji seksualnych
NRI	Maprotylina Reboksetyna	hamowanie doneuronalnego wychwytu NA powinowactwo do receptorów $\alpha 1$ i $\alpha 2$ noradrenergicznych	depresja endogenna oporna na leczenie podstawowymi lekami przeciwdepresyjnymi	pobudzenie ruchowe, napady drgawkowe, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddawania moczu, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia czynności wątroby

Ogólną charakterystykę leków z każdej grupy zawiera tabela 1.

Lekarze specjaliści mając do dyspozycji szeroką gamę leków przeciwdepresyjnych z wymienionych grup, uwzględniając wszystkie symptomy, starają się dopasować odpowiedni preparat dla danego pacjenta. Mimo to znacznie mniej niż połowa chorych uzyskuje remisję po terapii jednym lekiem, a zdecydowana większość jest leczona wielolekowo. Ponad 10% pacjentów nie odpowiada na terapię wielolekową, co prowadzi do nawrotów choroby, znacznie wydłuża proces leczenia oraz zniechęca do terapii [13]. Wraz ze wzrostem wiedzy na temat udziału czynników genetycznych w odpowiedzi na farmakoterapię, coraz większe znaczenie w leczeniu depresji przypisuje się indywidualnej, genetycznie uwarunkowanej reakcji pacjenta na podany lek i sugeruje się ustalanie

osobniczego profilu farmakogenetycznego. Uwzględniając mechanizmy działania poszczególnych grup leków wybrano wiele potencjalnych genów do roli predyktorów odpowiedzi na terapię.

Celem pracy jest przybliżenie stanu wiedzy dotyczącej wpływu wybranych genów na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwdepresyjnych. Wymienione polimorfizmy genów *CYP2C19*, *CYP2D6* oraz *CYP1A2* i *CYP3A4/5* w na tyle istotny sposób zmieniają ilość i/lub aktywność powstającego białka enzymatycznego, że mogą powodować znaczące zmiany w metabolizmie ich substratów. Natomiast omówione polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) genu *ABCB1* (ATP-binding cassette subfamily B member 1) mogą się przyczyniać do modyfikacji funkcji i/lub budowy produktu białkowego genu *ABCB1*, czego skutkiem jest zmiana w dystrybucji leków.

CYTOCHROM P-450

Cytochrom P-450 jest elementem układu wieloczynnościowej monoooksydazy (MFO, mixed function oxidases), który jest odpowiedzialny za katalizowanie przemian metabolicznych I fazy związków zarówno endo-, jak i egzogennych. Enzymy z nadrodziny CYP są transbłonowymi białkami, które największą aktywność wykazują w wątrobie. Są także obecne np. w jelicie cienkim, gdzie również są procesy detoksykacji.

Cytochrom P-450 stanowi dużą grupę enzymów zaangażowanych w metabolizm prawie 70% stosowanych leków, w tym przeciwdepresyjnych. Geny kodujące poszczególne izoenzymy charakteryzuje znaczna zmienność w postaci: zwielokrotnionej liczby kopii genu (CNV, copy number variants), mutacji zmiany sensu, insercji, delecji czy też mutacji mających wpływ na ekspresję genu lub aktywność powstałego białka [16].

Badania nad poszczególnymi allelami CYP pozwoliły wyróżnić cztery fenotypy uwarunkowane odpowiednimi genotypami:

- Ultraszybki metabolizer (UM) – więcej niż dwa aktywne allele danego genu kodującego enzym cytochromu P-450.
- Szybki metabolizer (EM) – dwa funkcjonalne allele dla cytochromu P-450.
- Pośredni metabolizer (IM) – jeden aktywny i jeden uszkodzony allel lub dwa allele z częściowym defektem.
- Wolny metabolizer (PM) – uszkodzony gen lub całkowity jego brak [16].

Stwierdzono, że pacjenci o fenotypie UM posiadają zwielokrotnioną liczbę kopii genu kodującego białko enzymatyczne, a zatem ich komórki są zdolne do wytwarzania większej ilości enzymu o prawidłowej funkcji. Powoduje to bardzo szybki rozkład aktywnej postaci leku i brak jego skuteczności. Brak jest odpowiedzi na leczenie standardową dawką leku. Ponadto zwiększa się ryzyko występowania szkodliwych objawów spowodowanych dużym stężeniem metabolitów powstałych w wyniku przemian substancji leczniczej. U osób należących do ostatniej grupy, standardowa dawka leku bardzo nasila działania niepożądane na skutek całkowitego braku enzymu metabolizującego podany preparat.

CYP2D6

CYP2D6, izoenzym cytochromu P-450, jest jednym z głównych w biotransformacji leków stosowanych w terapii depresji [36]. Jak dotąd, dla genu CYP2D6, umiejscowionego na długim ramieniu chromosomu 22 (22q13.1), opisano dużą liczbę funkcjonalnych alleli, o których szczegółowe informacje można znaleźć na stronie www.cypalleles.ki.se/cyp2d6 i które podzielono na grupy w zależności od wywoływanego skutku:

1. Zniesienie aktywności enzymu - np. CYP2D6*4 (defekt składowania/splicingu), CYP2D6*5 (delecja genu).

2. Zmniejszona aktywność enzymu – np. CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*41 (defekt składowania/splicingu).
3. Prawidłowa aktywność enzymu – np. CYP2D6*1, CYP2D6*2.
4. Ultraszybka aktywność enzymu – zwielokrotniona liczba aktywnych kopii genu: np. CYP2D6*1 x N (N≥2), CYP2D6*2 x N (N=2,3,4,5,13) [16].

Zaobserwowano, że występowanie w populacji poszczególnych alleli genu CYP2D6 jest uwarunkowane pochodzeniem etnicznym. W Europie obserwuje się najwyższy odsetek wolnych metabolizerów w porównaniu do innych obszarów świata. Szacuje się, że 7 na 100 osób rasy kaukaskiej wykazuje brak tego enzymu, podczas gdy prawie 20 posiada jego nieaktywną postać [15].

CYP2D6 jest głównym enzymem w metabolizmie leków z grupy TCA. Do jego substratów należą m.in. nortryptylina, imipramina, klomipramina, dezipramina czy doksepina [22,36,46]. Wiele z nich jest także silnymi inhibitorami aktywności CYP2D6 [36].

Również w przypadku SSRI to CYP2D6 jest odpowiedzialny za hydroksylację większości leków z tej grupy. Są to np. fluoksetyna, fluwoksamina czy paroksetyna [2,22,36]. W grupie SSRI, zwłaszcza fluoksetyna, fluwoksamina i paroksetyna, są również silnym inhibitorem aktywności tego izoenzymu [13]. Ustalenie profilu genetycznego nabiera więc szczególnego znaczenia, jeżeli u danego pacjenta stosuje się jednocześnie leki będące inhibitorami enzymu z rodziny CYP i preparaty będące substratami tego samego enzymu. W przypadku SSRI mogą to być interakcje dotyczące np. klozapiny, teofiliny czy warfaryny [13].

Także wenlafaksyna, przedstawiciel grupy SNRI jest substratem enzymu CYP2D6, co powoduje, że polimorfizm w CYP2D6 wpływa na stężenie leku w osoczu [53]. Lessard i wsp. przeprowadzili badania, w których zaobserwowano zależność między obniżoną aktywnością CYP2D6 jaką prezentują wolni metabolizerzy, a występowaniem toksycznego działania wenlafaksyny na układ sercowo-naczyniowy [28]. Powyższe doniesienia wskazują, że dawkowanie wenlafaksyny w oparciu o polimorfizm CYP2D6 jest tak samo podstawowe jak w przypadku TCA i SSRI.

Wśród NRI, maprotylina jest metabolizowana przez izoenzym CYP2D6 [3].

CYP2C19

Innym istotnym izoenzymem cytochromu P-450 w metabolizmie leków przeciwdepresyjnych, jest CYP2C19 [36]. Gen CYP2C19, kodujący to białko, znajduje się na długim ramieniu chromosomu 10 (10q24). Powolni metabolizerzy tego enzymu stanowią około 5% rasy kaukaskiej, a odpowiedzialne za to są allele CYP2C19*2 (19154G>A) i CYP2C19*3 (17948G>A) [16]. Natomiast allel CYP2C19*17 jest związany ze zwiększoną aktywnością izoenzymu *in vivo*, w porównaniu do CYP2C19*1, przez nasilenie transkrypcji genu.

CYP2C19*17 przenosi dwa SNP (-806C>T i -3402C>T) [38]. W badaniach przeprowadzonych przez Kurzwaskiego i wsp., wśród osób z wrzodem trawiennym zakażonych *Helicobacter pylori*, stwierdzono, że allel CYP2C19*2 występował u około 12% badanych, podczas gdy nie stwierdzono obecności żadnego allela CYP2C19*3 w tej grupie [26]. Allel CYP2C19*17 występuje w populacji szwedzkiej u około 18%, podczas gdy w populacji polskiej prawie u 27% [26,38].

Spośród TCA CYP2C19 metabolizuje m.in. amitryptylinę. Należy jednak zaznaczyć, że bardzo często tę samą reakcję w szlaku metabolicznym leku może katalizować kilka różnych izoenzymów cytochromu P-450 oraz to, że różne izoenzymy są zaangażowane w kolejne przemiany zastosowanego preparatu. Na przykład zaangażowanie dwóch izoenzymów zdarza się podczas metabolizowania amitryptyliny. Ulega ona demetylacji z udziałem izoenzymu CYP2C19 do nortryptyliny, a potem – jak wszystkie leki z grupy TCA – podlega hydroksylacji przez CYP2D6. Produktem reakcji jest 10-hydroksynortryptylina (10-OH-NT), która jest nieaktywnym metabolitem. Do monitorowania skuteczności terapii amitryptyliną używa się sumy stężeń amitryptyliny i nortryptyliny. W badaniach przeprowadzonych przez Steimera i wsp., nie zaobserwowano, by aktywność CYP2C19 wpływała na odpowiedź na leczenie. Stwierdzono jednak, że CYP2C19 może wpływać na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, bo to stężenie nortryptyliny koreluje z liczbą działań niepożądanych podczas terapii. W tym samym badaniu autorzy wykazali, że kombinacja szybki metabolizer CYP2C19 i pośredni/wolny CYP2D6 również wiąże się ze wzmożonym występowaniem działań niepożądanych w przypadku podawania amitryptyliny [46]. Problem można rozwiązać stosując odpowiednią dawkę TCA, której ustalenie wymaga znajomości profilu farmakogenetycznego pacjenta.

CYP2C19 jest również zaangażowany w metabolizm niektórych leków z grupy SSRI – np. sertraliny [16], citalopramu czy escitalopramu [22]. Sertralina jest metabolizowana z jego udziałem do prawie nieaktywnego metabolitu. Po zastosowaniu pojedynczej dawki sertraliny biodostępność leku oraz jego metabolitu jest w około 40% wyższa u wolnych niż u pośrednich metabolizerów. Podobnie zależności występują także w przypadku citalopramu i escitalopramu [16]. Rudberg i wsp. dowiedli, że pacjenci posiadający oba allele CYP2C19*17, którym podawano escitalopram, wykazywali o 42% mniejsze stężenie leku w surowicy od posiadających oba allele CYP2C19*1 [38]. Wskazuje to na konieczność ustalania odpowiedniej dawki leków przeciwdepresyjnych w oparciu o wiedzę o polimorfizmie poszczególnych izoenzymów, zwłaszcza CYP2C19, gdzie w przypadku obecności allela CYP2C19*17 będzie możliwe osiągnięcie odpowiedniego stężenia terapeutycznego i skuteczne leczenie. Według Keers i wsp. w przypadku SSRI ustalenie dawki w oparciu o polimorfizmy w CYP ma większe znaczenie w niwelowaniu działań niepożądanych niż skutku leczenia depresji [22].

Polimorfizm w CYP2C19 wpływa także na farmakokinetykę maklobemidu [36]. Potwierdzają to badania przeprowa-

dzone przez Yu i wsp., którzy wykazali lepszą biodostępność maklobemidu u wolnych metabolizerów w porównaniu do szybkich metabolizerów po podaniu tego leku [57]. Chociaż nie stwierdza się korelacji między stężeniem maklobemidu w osoczu a skutecznością leczenia, to wpływa ono na występowanie działań niepożądanych [16]. W przypadku wolnych metabolizerów istnieje ryzyko niepowodzenia terapii z powodu niestosowania się do zaleceń lekarza bądź odstawienia preparatu przez pacjenta, który będzie doświadczał nasilonych objawów niepożądanych z powodu niedopasowania dawki do jego profilu genetycznego.

CYP1A2 i CYP3A4/5

Dwa izoenzymy z rodziny CYP, zaangażowane w metabolizm większości leków przeciwdepresyjnych, to CYP1A2 oraz CYP3A4/5 [36]. Kodujące je geny znajdują się odpowiednio na chromosomie 15 (15q24.1) i 7 (7q21.1). W przypadku pierwszego z nich wykazano, że obecność allela CYP1A2*1C powoduje spadek aktywności enzymu, podczas gdy allel CYP1A2*1F ma działanie przeciwne [55]. Ponadto aktywność CYP1A2 jest indukowana przez palenie papierosów, a hamowana działaniem kofeiny, co również może mieć wpływ na biodostępność leków metabolizowanych z udziałem tego izoenzymu i tym samym na wynik terapii [2].

Izoenzym CYP1A2 przekształca np. fluwoksaminę [2], escitalopram czy paroksetynę [29] oraz maprotylinę z grupy NRI [3]. CYP3A4 wenlafaksynę z grupy SNRI [36] i reboksetynę spośród NRI [54]. Jednak w porównaniu do wcześniej omówionych izoenzymów, CYP1A2 i CYP3A4 pełnią rolę drugorzędą [2,29]. Przykładem jest np. metabolizm maprotyliny, za który w 83% jest odpowiedzialny izoenzym CYP2D6, podczas gdy tylko w 17% CYP1A2 [3]. Ponadto dla wielu leków może wystąpić podobne jak dla paroksetyny zjawisko, które polega na tym, że preparat zastosowany w małym stężeniu jest substratem tylko dla CYP2D6. Dopiero wysokie stężenie leku w organizmie powoduje, że zaczyna być metabolizowany dodatkowo przez inny izoenzym – CYP3A4 [10].

Nie mniej jednak, Lin i wsp. wykazali, że trzy polimorfizmy CYP1A2 mają wpływ na odpowiedź na terapię podczas długotrwałego leczenia paroksetyną w populacji japońskiej. Były to SNPs umiejscowione w intronie 2 (rs 4646425) i 4 (rs 2472304) oraz w eksonie 7 (rs 2470890, CYP1A2*15) [29]. We wcześniejszych badaniach prowadzonych nad escitalopramem, ten sam zespół wykazał podobną zależność w odniesieniu do dwóch ostatnich z wymienionych polimorfizmów. W tych samych badaniach wykazano również związek między występowaniem allela CYP1A2*1F a dawką zastosowanego leku pozwalającą na osiągnięcie stężenia terapeutycznego [29]. Mimo to, enzym CYP1A2 nie odgrywa tak ważnej roli w metabolizmie SSRI jak CYP2D6.

Przytoczone dotąd przykłady wskazują więc, że niepowodzenie leczenia może być konsekwencją występowania

Tabela 2. Przykłady leków i preparatów, które mają zdolność modulowania działania glikoproteiny P [1]

Grupa leków	Lek
Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy	Fenytoina, Risperidon, Lewopromazyna, Fenoksazyna, Perfenazyna, Protryptylina
Antybiotyki	Erytromycyna, Ryfampicyna, Lewofloksacyna, Cefazolina
Inhibitory pompy protonowej	Omeprazol, Pentaprazol
Leki przeciwhistaminowe	Cymetydyna, Ranitydyna
Leki przeciwwymiotne	Domperidon
Leki nasercowe	Amiodaron, Digoksylna
B-blokery	Celiprolol, Bunitrolol
Leki immunosupresyjne	Cyklosporyna A, Prednizolon

polimorfizmów w genach kodujących izoenzymy cytochromu P-450. Mogą być związane ze zbyt szybkim metabolizowaniem leku i brakiem jego działania u ultraszybkich metabolizerów, a także z dużym nasileniem działań niepożądanych stosowanych preparatów u pośrednich i wolnych metabolizerów, co może doprowadzić do zaniechania terapii. Ponadto w grupie pacjentów szybko metabolizujących można się także spodziewać wystąpienia działań niepożądanych na skutek dużego stężenia metabolitów podanego leków.

GLIKOPROTEINA P (P-gp)

Działanie terapeutyczne leku, jest uwarunkowane jego dotarciem do miejsca docelowego. Dla wszystkich leków przeciwdepresyjnych są to komórki tkanki nerwowej mózgu. Przeszkodą dla swobodnego dostępu większości substancji krążących w krwiobiegu, w tym także leków, do tych komórek jest bariera krew-mózg, której głównym zadaniem jest ochrona mózgu przed działaniem szkodliwych związków zarówno pochodzenia endo-, jak i egzogenego. Najlepiej poznanym elementem bariery odpowiedzialnym za usuwanie ksenobiotyków przenikających do płynu mózgowo-rdzeniowego jest glikoproteina P, która należy do nadrodziny transporterów typu ABC (ATP-binding cassette). Kodowana jest przez gen *ABCB1*, znany także pod nazwą *MDR1* (multidrug-resistance gene 1), umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 7 (7q21.12). P-gp w warunkach fizjologicznych występuje w dużej ilości nie tylko w komórkach endotelialnych bariery krew-mózg, ale także w wielu innych narządach, takich jak np. jelita, nerki, wątroba czy łożysko. Glikoproteina P wpływa na klirens związków transportując je na zewnątrz komórki wbrew gradientowi stężeń, wykorzystując do tego energię z ATP. Transporter przenosi tylko związki stanowiące dla niego substrat, które najogólniej można scharakteryzować jako cząsteczki hydrofobowe o dodatnim lub obojętnym ładunku elektrycznym i masie cząsteczkowej 330-4000 Da [9,18,35].

Częstość, z jaką cząsteczki P-gp występują na powierzchni komórek, może być modyfikowana wieloma różnymi

czynnikami – od polimorfizmów w genie *ABCB1*, przez rearanżacje chromosomowe [9], zmiany nasilenia transkrypcji przez czynniki transkrypcyjne (zarówno pobudzające, jak i hamujące) oraz inne białka organizmu (np. białko P53 ma zdolność zarówno pobudzania, jak i hamowania transkrypcji tego genu) [1] do czynników środowiskowych [35] oraz płci. Ponadto, na funkcjonowanie tego transportera ma także wpływ obecność innych związków, będących jego substratami i różnica w powinowactwie do miejsca wiążącego między nimi. Wykazano bowiem, że P-gp zawiera 2-4 miejsca wiążące substraty oraz stwierdzono, że każde z miejsc może wiązać każdy z substratów P-gp, a transporter może przyłączyć jednocześnie kilka cząsteczek. Samo miejsce wiążące może mieć więc wpływ na proces transportu, regulować wiązanie innych związków. Ponadto może zmieniać konformację w ten sposób, aby przyłączyć inhibitor zamiast substratu [1]. Przykładowe modulatory działania P-gp, zawarto w tabeli 2.

Oznacza to, że zastosowanie wymienionych w tabeli 2 leków, zmienia funkcjonowanie transportera i wpływa na stężenie danego leku w komórkach docelowych. Na przykładzie cyklosporyny A, która jest inhibitorem glikoproteiny P, udowodniono, że jej jednoczesne zastosowanie z nortryptyliną spowodowało uzyskanie większego stężenia nortryptyliny i jej metabolitu w mózgu niż w przypadku terapii samym lekiem przeciwdepresyjnym [4].

Wśród czynników, które są niezmiennie u danej osoby przez całe życie, a także mogą modyfikować liczbę aktywnie funkcjonujących cząsteczek P-gp w różnych tkankach, można wymienić translokację między chromosomem 4 i 7, która wywołuje nadekspresję genu *ABCB1* [14], płęć [43] oraz polimorfizmy w genie *ABCB1*, które mogą wpływać na jego ekspresję. Dotąd opisano ponad 50 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w regionie kodującym genu [7]. Do najlepiej poznanych oraz związanych ze zmianą aktywności, a w konsekwencji biodostępnością transportowanych przez P-gp terapeutyków można zaliczyć cztery z nich: C3435T (rs 1045642), G2677T/A (rs 2032582), C1236T (rs 1128503) i rs 2032583 (C>T). Polimorfizmy te

w znacznym stopniu warunkują indywidualną odpowiedź pacjenta na ksenobiotyki.

SNP C3435T

Pierwsze doniesienia dotyczące wpływu polimorfizmów w genie *ABCB1* na farmakoterapię pochodzą z 2000 r. Wtedy to Hoffmeyer i wsp. opisali wpływ cichej mutacji w pozycji C3435T, umiejscowionej w eksonie 26 omawianego genu, na poziom ekspresji kodowanego białka w jelicie cienkim. Wystąpienie SNP nie powoduje zmiany w sekwencji aminokwasowej produktu genu *ABCB1*. Istnieje kilka teorii wyjaśniających w jaki sposób, „cichy” polimorfizm warunkuje zmiany w powstającym białku. Może to być spowodowane alternatywnym składaniem mRNA podczas transkrypcji lub też zmianą jego struktury bądź stabilności. W synonimicznych SNP's genu *ABCB1* najbardziej prawdopodobnym powodem wydaje się zmiana kinetyki translacji spowodowana zaangażowaniem rzadziej występujących w komórce tRNA, zdolnych do rozpoznania zmodyfikowanego w wyniku polimorfizmu kodonu [23,24,41]. Hoffmeyer i wsp. wykazali, że osoby posiadające genotyp TT miały znacznie niższy poziom ekspresji genu i mniejszą ilość funkcjonalnego białka w porównaniu z osobami o genotypie CC. Heterozygoty miały pośredni poziom ekspresji [11]. Dowiedziono także istnienia zależności między częstością występowania poszczególnych alleli w pozycji 3435 a predyspozycją do występowania nowotworu nerki. Obecność przynajmniej jednego allela T w tym miejscu polimorficznym zwiększała ryzyko rozwoju guza [44]. W badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej przez Fujii i wsp. również zaobserwowano, że allel T występował częściej u osób z depresją niż w grupie kontrolnej [5]. Oprócz wpływu na ekspresję oraz związku z rozwojem różnych chorób, SNP 3435 jest również związany ze skutkiem terapii substratami P-gp. Taką zależność opisali Timucin i wsp. w przebiegu leczenia zapalenia wątroby typu C [48], czy Sayyah i wsp. w terapii epilepsji [42]. Choć obserwacje te nie znajdują potwierdzenia we wszystkich podobnych badaniach [8,31], mogą jednak wskazywać na obecność podobnych zależności w pozostałych tkankach wykazujących ekspresję P-gp. Częstość występowania genotypu TT w grupie chorych na depresję w populacji kaukaskiej wynosi około 20% [37], co oznacza, że związane z tym SNP zmiany w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego mogą dotyczyć znaczącego odsetka pacjentów. Ponadto allel T występuje stosunkowo często w populacji polskiej (38%) [17]. Jak dotąd jest to najlepiej scharakteryzowany polimorfizm z licznych SNP's występujących w genie *ABCB1*.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że wśród TCA leki, takie jak amitryptylina, nortryptylina, trimipramina czy doksepina mają zdolność wiązania się z P-gp [4,49,50,51]. W przypadku leczenia citalopramem z grupy SSRI, który także jest substratem P-gp, nie stwierdzono wpływu SNP C3435T na stężenie leku w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, ani na wynik leczenia [33]. Jednak w terapii escitalopramem, który jest enancjomerem citalopramu, pacjenci posiadający przynajmniej

jeden allel 3435C wymagali prawie dwukrotnie wyższej dawki leku w porównaniu do chorych z genotypem TT, aby osiągnąć remisję [45]. Tak rozbieżne obserwacje mogą wynikać z bardzo małej liczebności grupy badanej ocenianej w pierwszej z analiz. W terapii substratem P-gp – fluwoksaminą, zaobserwowano, że chorzy na depresję z przynajmniej jednym allelem T w pozycji 3435 genu *ABCB1* osiągnęli istotnie wyższe stężenie leku niż osoby z genotypem CC, ale tylko w przypadku najwyższej z dawek zastosowanych w badaniu [6]. Być może więc, polimorfizm ten ma znaczenie w regulacji stężenia działającego na narząd docelowy, a tym samym skuteczność terapii, tylko przy zastosowaniu wysokich dawek leków.

Na podstawie tych informacji można przypuszczać, że skutki wynikające z obecności allela T w pozycji 3435 genu *ABCB1*, wśród pacjentów z depresją, u których stosuje się leki przeciwdepresyjne stanowiące substrat P-gp, będą zbliżone. Niski poziom ekspresji, którą powoduje obecność allela T, może znacznie zmniejszać liczbę cząsteczek transportera w barierze krew-mózg. Obecność tego allela może więc predysponować do rozwoju depresji w wyniku upośledzonego usuwania związków toksycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego. Natomiast znikoma aktywność P-gp powoduje, że zwyczajowa dawka niemalże całkowicie trafia do miejsca przeznaczenia i może tam nasilać działania niepożądane aż do zatrucia spowodowanego dużym stężeniem leku. Roberts i wsp. wykazali, że wśród pacjentów leczonych w przebiegu depresji nortryptyliną, posiadających przynajmniej jeden allel T zdecydowanie częściej występują objawy niedociśnienia po przyjęciu postawy pionowej [37], choć w najnowszych badaniach wyniki te nie zostały potwierdzone [19]. Większa aktywność glikoproteiny P wiążąca się z obecnością allela C, powoduje wypompowywanie poza płyn mózgowo-rdzeniowy większości leku i uniemożliwia osiągnięcie stężenia terapeutycznego przy zastosowaniu standardowego dawkowania.

SNP G2677T/A

Drugi z polimorfizmów umiejscowiony w eksonie 21 w pozycji 2677 może mieć cztery postaci alleliczne, przy czym allel C występuje w populacji niezmiernie rzadko, przez co ocena jego związku z odpowiedzią na leczenie jest utrudniona. Może to być spowodowane selekcją naturalną, która dotyczy osób ze znacznym nasileniem transportu, np. składników odżywczych w jelitach, przez P-gp, które wykazują osoby posiadające allel C. Pozostałe trzy allele charakteryzują dużą zmienność w częstości występowania, w zależności od grupy etnicznej. W populacji kaukaskiej bardzo rzadko odnotowuje się obecność zmutowanego allela A, natomiast w podobnym odsetku występuje zarówno allel dziki G, jak i zmutowany allel T [39]. Skutkiem wystąpienia tego polimorfizmu jest zmiana w sekwencji aminokwasowej z alaniny w przypadku dzikiego allela G na serynę lub treoninę odpowiednio w przypadku zmutowanego allela T lub A. Wykazano związek tego polimorfizmu z rozwojem raka płuc. Allel 2677T występował zdecydowanie częściej wśród pacjentów z nowotworem

niż wśród zdrowych [8]. Panczyk i wsp. zaobserwowali, że genotypy TT oraz GG występowały częściej w grupie przedstawicieli populacji polskiej z rakiem jelita grubego, podczas gdy heterozygota – u osób zdrowych [34]. W najnowszych badaniach nie zaobserwowano jednak różnic w częstości występowania poszczególnych alleli w tym miejscu polimorficznym między pacjentami z depresją a osobami zdrowymi w populacji japońskiej [5]. Analiza wpływu tego polimorfizmu na skuteczność leczenia epilepsji, wśród przedstawicieli populacji irańskiej, nie wykazała istnienia zależności między SNP G2677T/A a opornością na terapię [42]. Kastelic i wsp. w badaniach wśród przedstawicieli populacji słoweńskiej chorych na schizofrenię również nie stwierdzili zależności między tym SNP a efektywnością terapii substratem P-gp, jakim jest risperidon. Ponadto zespół ten nie wykazał podobnego związku dla wcześniej omówionego SNP 3435, wskutek czego wysunął hipotezę, że polimorfizmy genu *ABCB1* mogą nie odgrywać znaczącej roli, przynajmniej w leczeniu risperidonom [20].

Spośród grupy leków SSRI bardzo wiele jest substratami, które transportuje glikoproteina P. Oprócz wcześniej wymienionego citalopramu i escitalopramu są to także sertralina, fluwoksamina [6] i paroksetyna [13,52] (na podstawie wyników niektórych badań można przypuszczać, że paroksetyna jest jedynie inhibitorem, nie substratem, P-gp [30]). Kato i wsp. dowiedli dla polimorfizmu 2677, że genotypy TT, TA lub AA są związane z większą zmianą w Skali Depresji Hamiltona (HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression), czyli lepszym skutkiem leczenia paroksetyną [21]. Natomiast Nikisch i wsp. wykazali, że genotyp GG i GT w pozycji 2677 genu *ABCB1* jest związany z lepszą odpowiedzią na leczenie citalopramem w porównaniu do genotypu TT. Poza tym zaobserwowali także wyższe stężenie leku zarówno w osoczu, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób, które wykazywały odpowiedź na terapię [33]. Mała liczebność grupy badanej powoduje, że dla potwierdzenia tej zależności jest wymagane powtórzenie analizy dla większej liczby pacjentów. Wyniki badań Laika i wsp. wskazują na brak związku tego polimorfizmu z występowaniem działań niepożądanych oraz odpowiedzią na terapię amitryptyliną [27]. Tak rozbieżne wnioski nie pozwalają na ocenę rzeczywistego związku między polimorfizmem w pozycji 2677 genu *ABCB1* a wynikami leczenia przeciwdepresyjnego. Badania wymagają kontynuacji w liczniejszych grupach badanych.

SNP C1236T

Trzeci z wymienionych polimorfizmów, umiejscowiony w eksonie 12, był również badany we wcześniej wspomnianej grupie osób z rakiem jelita grubego. Jego wystąpienie również nie powoduje zmiany w sekwencji aminokwasów w kodowanym białku. Zaobserwowano, że zmutowany allel T występował częściej wśród zdrowych niż w grupie osób z rakiem jelita grubego [34]. W przypadku depresji, polimorfizm C1236T jest zazwyczaj analizowany i opisywany jako element haplotypu obejmującego trzy omówione dotąd SNP.

Istnieją liczne badania, których autorzy donoszą, że polimorfizmy C3435T, G2677T/A i C1236T występują w sprzężeniu i dopiero ocena haplotypowa umożliwia określenie rzeczywistego związku z odpowiedzią na leczenie [12,47]. Kimchi-Sarfaty i wsp. wykazali, że haplotyp C3435T-G2677T-C1236T może być odpowiedzialny za zmianę swoistości przyłączania się substratów do P-gp [23]. W przypadku paroksetyny istnieją badania przeprowadzone wśród przedstawicieli populacji japońskiej, które dowodzą, że haplotyp 3435C-2677G-1236T może być związany z mniejszą zmianą w skali HAM-D w przebiegu terapii przeciwdepresyjnej [21]. Jednak chcąc odnieść te wyniki do populacji kaukaskiej należy pamiętać o istnieniu różnic w rozkładzie alleli między tymi dwoma grupami etnicznymi.

SNP rs2032583

Ostatnim SNP, w przypadku którego istnieją dane sygnalizujące jego wpływ na funkcję glikoproteiny P, jest polimorfizm rs2032583 w regionie intronowym między eksonem 21, a 22. Z badań przeprowadzonych przez Uhr i wsp. wynika, że w grupie chorych, którym podawano leki stanowiące substrat dla P-gp, obecność w tym miejscu polimorficznym allele C zwiększała szansę na uzyskanie remisji. Wśród leków zastosowanych, oprócz amitryptyliny, paroksetyny i citalopramu, znalazł się też przedstawiciel grupy leków SNRI, którym była wenlafaksyna. Zarówno d-wenlafaksyna jak i aktywny metabolit są także substratami glikoproteiny P [52]. Wyniki tych badań potwierdzono następnie w grupie pacjentów z depresją w wieku podeszłym w przebiegu terapii paroksetyną [40]. Wynika z nich także, że jeszcze inny polimorfizm oprócz rs 2032583 modyfikuje wynik leczenia paroksetyną. Jest to rs 2235040 znajdujący się w intronie graniczącym z eksonem 21, w przypadku którego allel A jest związany z szybszym uzyskaniem remisji [40].

Z powyższej analizy badań wynika, że duże znaczenie w skuteczności terapii przeciwdepresyjnej mają zmiany w aktywności enzymów CYP-450 oraz modyfikacje funkcjonalności glikoproteiny P, spowodowane polimorfizmami w genach, które je kodują. CYP2D6 i CYP2C19 metabolizują większość leków stosowanych w leczeniu depresji, a SNPs odpowiedzialne za istotne zmiany ich aktywności występują ze znaczną częstością. W przypadku P-gp nie dla wszystkich przytoczonych polimorfizmów można wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Wymaga to dalszych badań w celu dokładnego poznania złożonego mechanizmu, w jakim oddziałują. Jednak SNP w pozycji 3435 przypisuje się istotną rolę w regulacji ekspresji i działania tego transportera, mimo że jest polimorfizmem „cichym”. W odniesieniu do tego polimorfizmu również można mówić o bardzo częstym występowaniu.

Podsumowując, u pacjentów cierpiących na depresję ocena i uwzględnienie w planowaniu leczenia wszystkich poznanych dotąd mechanizmów związanych z metabolizmem i lekoopornością może znacznie poprawić efektywność terapii i spersonalizować leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bamburowicz-Klimkowska M., Bogucka U., Szutowski M.M.: Funkcje transporterów typu ABC. *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 2011; 3: 34-40
- [2] Bertilsson L.: Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome p450s: clinical and interethnic aspects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2007; 82: 606-609
- [3] Brachtendorf L., Jetter A., Beckurts K.T., Hölscher A.H., Fuhr U.: Cytochrome P450 enzymes contributing to demethylation of maprotiline in man. *Pharmacol. Toxicol.*, 2002; 90: 144-149
- [4] Ejsing T.B., Linnet K.: Influence of P-glycoprotein inhibition on the distribution of the tricyclic antidepressant nortriptyline over the blood-brain barrier. *Hum. Psychopharmacol.*, 2005; 20: 149-153
- [5] Fujii T., Ota M., Hori H., Sasayama D., Hattori K., Teraishi T., Yamamoto N., Hashikura M., Tatsumi M., Higuchi T., Kunugi H.: Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. *J. Psychiatr. Res.*, 2012; 46: 555-559
- [6] Fukui N., Suzuki Y., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Inoue Y., Someya T.: Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther. Drug Monit.*, 2007; 29: 185-189
- [7] Fung K.L., Gottesman M.M.: A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1794: 860-871
- [8] Gervasini G., Carrillo J.A., Garcia M., San Jose C., Cabanillas A., Benitez J.: Adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) (multidrug resistance 1) G2677T/A gene polymorphism is associated with high risk of lung cancer. *Cancer*, 2006; 107: 2850-2857
- [9] Grandjean-Forestier F., Stenger C., Robert J., Verdier M., Ratinaud M.H.: The P-glycoprotein 170: Just a multidrug resistance protein or a protean molecule? W: ABC transporters and multidrug resistance, A. Boumendjel, J. Boutonnat, J. Robert. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey 2009, 18-46
- [10] Hiemke C., Härtter S.: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, 2000; 85: 11-28
- [11] Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H.P., Brockmöller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U.: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 3473-3478
- [12] Horinouchi M., Sakaeda T., Nakamura T., Morita Y., Tamura T., Aoyama N., Kasuga M., Okumura K.: Significant genetic linkage of MDR1 polymorphisms at positions 3435 and 2677: functional relevance to pharmacokinetics of digoxin. *Pharm. Res.*, 2002; 19: 1581-1585
- [13] Horstmann S., Binder E.B.: Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol. Ther.*, 2009; 124: 57-73
- [14] Huff L.M., Lee J.S., Robey R.W., Fojo T.: Characterization of gene rearrangements leading to activation of MDR-1. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 36501-36509
- [15] Ingelman-Sundberg M.: Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.*, 2005; 5: 6-13
- [16] Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C.: Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol. Ther.*, 2007; 116: 496-526
- [17] Jamrozik K., Balcerczak E., Młynarski W., Mirowski M., Robak T.: Distribution of allelic variants of functional C3435T polymorphism of drug transporter MDR1 gene in a sample of Polish population. *Pol. J. Pharmacol.*, 2002; 54: 495-500
- [18] Jamrozik K., Robak T.: Wpływ polimorfizmu genu MDR1 na zachorowalność i przebieg kliniczny nowotworów układu krwiotwórczego. *Acta Haematol. Pol.*, 2004; 35: 157-175
- [19] Jensen B.P., Roberts R.L., Vyas R., Bonke G., Jardine D.L., Begg E.J.: Influence of ABCB1 (P-glycoprotein) haplotypes on nortriptyline pharmacokinetics and nortriptyline-induced postural hypotension in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2012; 73: 619-628
- [20] Kastelic M., Koprivsek J., Plesnicar B.K., Serretti A., Mandelli L., Locatelli I., Grabnar I., Dolzan V.: MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2010; 34: 387-392
- [21] Kato M., Fukuda T., Serretti A., Wakeno M., Okugawa G., Ikenaga Y., Hosoi Y., Takekita Y., Mandelli L., Azuma J., Kinoshita T.: ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2008; 32: 398-404
- [22] Keers R., Aitchison K.J.: Pharmacogenetics of antidepressant response. *Expert Rev. Neurother.*, 2011; 11: 101-125
- [23] Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W., Sauna Z.E., Calcagno A.M., Ambudkar S.V., Gottesman M.M.: A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*, 2007; 315: 525-528
- [24] Komar A.A.: Silent SNPs: impact on gene function and phenotype. *Pharmacogenomics*, 2007; 8: 1075-1080
- [25] Kopka M., Kotowicz J.: Zespół DEC (depresja, zaburzenia erekcji, choroba niedokrwienna serca) - niedodiagnozowana triada. *Polski Przegląd Medycyny Lotniczej*, 2008; 3: 269-276
- [26] Kurzawski M., Gawrońska-Szklarz B., Wrześniewska J., Siuda A., Starzyńska T., Drożdżik M.: Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2006; 62: 877-880
- [27] Laika B., Leucht S., Steimer W.: ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1) gene G2677T/a sequence variation (polymorphism): lack of association with side effects and therapeutic response in depressed inpatients treated with amitriptyline. *Clin. Chem.*, 2006; 52: 893-895
- [28] Lessard E., Yessine M.A., Hamelin B.A., O'Hara G., LeBlanc J., Turgeon J.: Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics*, 1999; 9: 435-443
- [29] Lin K.M., Tsou H.H., Tsai I.J., Hsiao M.C., Hsiao C.F., Liu C.Y., Shen W.W., Tang H.S., Fang C.K., Wu C.S., Lu S.C., Kuo H.W., Liu S.C., Chan H.W., Hsu Y.T. i wsp.: CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with treatment response to the antidepressant paroxetine. *Pharmacogenomics*, 2010; 11: 1535-1543
- [30] Maines L.W., Antonetti D.A., Wolpert E.B., Smith C.D.: Evaluation of the role of P-glycoprotein in the uptake of paroxetine, clozapine, phenytoin and carbamazepine by bovine retinal endothelial cells. *Neuropharmacology*, 2005; 49: 610-617
- [31] Menu P., Gressier F., Verstuyft C., Hardy P., Becquemont L., Corruble E.: Antidepressants and ABCB1 gene C3435T functional polymorphism: a naturalistic study. *Neuropsychobiology*, 2010; 62: 193-197
- [32] Nemeroff C.B., Owens M.J.: Treatment of mood disorders. *Nat. Neurosci.*, 2002; 5 (Suppl. 1): 1068-1070
- [33] Nikisch G., Eap C.B., Baumann P.: Citalopram enantiomers in plasma and cerebrospinal fluid of ABCB1 genotyped depressive patients and clinical response: a pilot study. *Pharmacol. Res.*, 2008; 58: 344-347
- [34] Panczyk M., Balcerczak E., Piaskowski S., Jamrozik K., Pasz-Walczyk G., Mirowski M.: ABCB1 gene polymorphisms and haplotype analysis in colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2009; 24: 895-905

- [35] Panczyk M., Sałagacka A., Mirowski M.: MDR1 (ABCB1) gene encoding glycoprotein P (P-gp), a member of ABC transporter superfamily: consequences for therapy and progression of neoplastic diseases. *Postępy Biochem.*, 2007; 53: 361-373
- [36] Puzyński S.: Leki przeciwdepresyjne oraz inne metody terapii biologicznej. W: *Depresje i zaburzenia afektywne*, Puzyński S. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009, 147-208
- [37] Roberts R.L., Joyce P.R., Mulder R.T., Begg E.J., Kennedy M.A.: A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J.*, 2002; 2: 191-196
- [38] Rudberg I., Mohebi B., Hermann M., Refsum H., Molden E.: Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008; 83: 322-327
- [39] Sakurai A., Onishi Y., Hirano H., Seigneuret M., Obanayama K., Kim G., Liew E.L., Sakaeda T., Yoshiura K., Niikawa N., Sakurai M., Ishikawa T.: Quantitative structure-activity relationship analysis and molecular dynamics simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1). *Biochemistry*, 2007; 46: 7678-7693
- [40] Sarginson J.E., Lazzaroni L.C., Ryan H.S., Ershoff B.D., Schatzberg A.F., Murphy G.M.Jr.: ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Pharmacogenet. Genomics*, 2010; 20: 467-475
- [41] Sauna Z.E., Kimchi-Sarfaty C., Ambudkar S.V., Gottesman M.M.: Silent polymorphisms speak: how they affect pharmacogenomics and the treatment of cancer. *Cancer Res.*, 2007; 67: 9609-9612
- [42] Sayyah M., Kamgarpour F., Maleki M., Karimipour M., Gharagozli K., Shamshiri A.R.: Association analysis of intractable epilepsy with C3435T and G2677T/A ABCB1 gene polymorphisms in Iranian patients. *Epileptic Disord.*, 2011; 13: 155-165
- [43] Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D.: Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995; 275: 1011-1018
- [44] Siegsmond M., Brinkmann U., Schäffeler E., Weirich G., Schwab M., Eichelbaum M., Fritz P., Burk O., Decker J., Alken P., Rothenpieler U., Kerb R., Hoffmeyer S., Brauch H.: Association of the P-glycoprotein transporter MDR1^{C3435T} polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 1847-1854
- [45] Singh A.B., Bousman C.A., Ng C.H., Byron K., Berk M.: ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl. Psychiatry*, 2012; 2: e198
- [46] Steimer W., Zöpf K., von Amelunxen S., Pfeiffer H., Bachofer J., Popp J., Messner B., Kissling W., Leucht S.: Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin. Chem.*, 2005; 51: 376-385
- [47] Tang K., Ngoi S.M., Gwee P.C., Chua J.M., Lee E.J., Chong S.S., Lee C.G.: Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics*, 2002; 12: 437-450
- [48] Timucin M., Alagozlu H., Ozdemir S., Ozdemir O.: Association between ABCB1 (MDR1) gene polymorphism and unresponsiveness combined therapy in chronic hepatitis C virus. *Hepat. Mon.*, 2013; 13: e7522
- [49] Uhr M., Grauer M.T.: abcb1ab P-glycoprotein is involved in the uptake of citalopram and trimipramine into the brain of mice. *J. Psychiatr. Res.*, 2003; 37: 179-185
- [50] Uhr M., Grauer M.T., Holsboer F.: Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with abcb1ab (mdr1ab) P-glycoprotein gene disruption. *Biol. Psychiatry*, 2003; 54: 840-846
- [51] Uhr M., Steckler T., Yassouridis A., Holsboer F.: Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology*, 2000; 22: 380-387
- [52] Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M., Dose T., Ebinger M., Rosenhagen M., Kohli M., Kloiber S., Salyakina D., Bettecken T., Specht M., Pütz B. i wsp.: Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*, 2008; 57: 203-209
- [53] Veeffkind A.H., Haffmans P.M., Hoencamp E.: Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther. Drug Monit.*, 2000; 22: 202-208
- [54] Wienkers L.C., Allievi C., Hauer M.J., Wynalda M.A.: Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 1999; 27: 1334-1340
- [55] Wojtczak A., Skrętkowicz J.: Kliniczne znaczenie polimorfizmu wybranych genów cytochromu P-450: rodziny CYP1, podrodziny CYP2A, CYP2B oraz CYP2C. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2009; 26: 248-252
- [56] World Federation for Mental Health: Depression: a global crisis. http://wfmh.com/wp-content/uploads/2013/11/2012_wmh-day_english.pdf (18.05.2015)
- [57] Yu K.S., Yim D.S., Cho J.Y., Park S.S., Park J.Y., Lee K.H., Jang I.J., Yi S.Y., Bae K.S., Shin S.G.: Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001; 69: 266-273

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.