

## Związek pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów genu oporności wielolekowej typu 1 a padaczką lekooporną

### An association between single nucleotide polymorphisms of the multidrug resistance 1 gene and drug-resistant epilepsy

Dominik Skalski<sup>1</sup>, Beata Smolarz<sup>2</sup>, Janusz Wendorff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii Klinicznej, Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 6, 2: 79–84

#### Adres do korespondencji:

dr n. biol. Beata Smolarz  
Zakład Patomorfologii Klinicznej  
Pracownia Biologii Molekularnej  
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki  
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź  
tel. +48 42 271 20 71  
e-mail: smolbea@wp.pl

#### Streszczenie

Zjawisko oporności wielolekowej jest powszechnym problemem w leczeniu padaczki. Wśród różnych klas transporterów lekowych glikoproteina P (P-gp) kodowana przez gen oporności wielolekowej typu 1 (*multidrug resistance 1* – *MDR1*) jest istotnie związana z padaczką lekooporną. Gen *MDR1* jest wysoce polimorficzny. Badania wskazują na rolę polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) *MDR1* w leczeniu padaczki lekoopornej. Badania związków pomiędzy polimorfizmami *MDR1* a odpowiedzią na leczenie farmakologiczne w padaczkę są wciąż prowadzone w różnych etnicznie populacjach i przynoszą niejednoznaczne wyniki. Artykuł przedstawia przegląd najnowszych danych z literatury na temat związku pomiędzy SNP genu *MDR1* a padaczką lekooporną.

**Słowa kluczowe:** *MDR1*, polimorfizm genetyczny, padaczka lekooporna.

#### Abstract

Multiple drug resistance is a common problem in the treatment of epilepsy. Among various classes of drug transporters, genetic variants of P-glycoprotein (P-gp) encoded by the *MDR1* (Multidrug resistance 1) gene have been associated with drug-refractory epilepsy. The *MDR1* gene is highly polymorphic. The studies reported an association of *MDR1* single nucleotide polymorphism (SNP) with medically refractory epilepsy. Studies to test the association between *MDR1* polymorphisms and drug response in epilepsy have been carried out in ethnically different populations with conflicting results. This article provides a review of the significance of single nucleotide polymorphisms of the *MDR1* gene in the development of drug-refractory epilepsy.

**Key words:** *MDR1*, genetic polymorphism, drug-resistant epilepsy.

#### Padaczka lekooporna

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego, występującą u ok. 1% populacji na świecie. W Polsce cierpi na nią ok. 400 tys. osób (Jędrzejczak i wsp. 2004). Zachorowalność na padaczkę jest nieco wyższa u mężczyzn niż kobiet oraz wyraźnie wyższa u dzieci i osób powyżej 65. roku życia. Wysoka zapadalność wśród dzieci wiąże się z licznymi czynnikami przedporodowymi i okołoporodowymi. Ponowny wzrost zachorowalności powyżej 65. roku życia ma związek z chorobami naczyniowymi mózgu, nowotworami i innymi schorzeniami okresu starzenia. Średni współczynnik

zachorowalności na świecie wynosi 50–70/100 000/rok.

Rozpowszechnienie padaczki na świecie jest bardzo różnorodne. Zachorowalność w Polsce wynosi ok. 7/1000 mieszkańców (Jędrzejczak i wsp. 2004), dla porównania – w populacjach azjatyckich: w Japonii 1,5/1000, w Indiach 5,59/1000 (Udani 2005).

Podstawowym objawem klinicznym tego schorzenia są nawracające napady o różnej symptomatologii, zależnej od zespołu padaczkowego (Sander 1993). Konsekwencją epizodów drgawkowych jest śmierć komórki. Krótkotrwałe drgawki z reguły nie powodują

większych uszkodzeń, jednakże częste i długo trwające napady mogą być przyczyną martwicy lub apoptozy neuronów. Przypuszczalny mechanizm uszkodzenia komórki nerwowej jest związany z nadmiernym uwalnianiem glutaminianów z towarzyszącym zwiększeniem zużycia tlenu i związków wysokoenergetycznych. Niszczący charakter niekontrolowanych napadów padaczkowych uświadamia, jak ważny dla każdego pacjenta z tym schorzeniem jest wybór odpowiedniego sposobu leczenia.

U chorych na padaczkę stosuje się leczenie farmakologiczne, jednak pomimo wprowadzania na rynek nowych preparatów problem skutecznego leczenia padaczki nie został ostatecznie rozwiązany. U części pacjentów może się pojawić tzw. padaczka lekooporna (Siddiqui i wsp. 2003).

O padaczce lekoopornej mówi się, gdy zastosowanie 3 klasycznych i 2 nowych, właściwych dla danego typu napadów leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% stanu wyjściowego) (Siddiqui i wsp. 2003; Steinborn 2000).

Istnieją dwie teorie wyjaśniające zjawisko lekooporności. Pierwsza uwzględnia zmiany zachodzące w miejscach docelowych działania leków przeciwpadaczkowych i w ośrodkowym układzie nerwowym, druga – nadmierną aktywność mechanizmów odpowiedzialnych za usuwanie ksenobiotyków z wrażliwych tkanek (Remy i Beck 2006).

W pierwszym przypadku mamy do czynienia ze specyficznymi mechanizmami działania leków przeciwpadaczkowych, czyli ze zmianami aktywności leku w warunkach zaburzenia struktury molekularnej i funkcjonowania zależnych od napięcia kanałów jonowych i receptorów, które uczestniczą w regulacji pobudliwości neuronów lub też enzymów metabolicznych lub należących do systemów transportowania neuroprzekazników, co może nastąpić w toku choroby.

W drugim przypadku dochodzi do nadmiernej aktywności białek oporności wielolekowej, takich jak glikoproteina P (P-gp). Obecna w śród błonku włóscinek w barierze krew–mózg ogranicza przechodzenie wielu substancji, w tym leków przeciwpadaczkowych, do mózgu. Wykazano wyraźną nadekspresję genu *MDR1*, który koduje P-gp, i zwiększoną zawartość P-gp oraz innych białek oporności wielolekowej w śród błonku i astrocytach w patologicznych skrawkach tkanki mózgu resekowanych od pacjentów z leko-

oporną padaczką częściową, głównie skroniową (Kwan i Brodie 2005; Löscher i Potschka 2002).

Zwiększona aktywność białek transportowych w barierze krew–mózg jest uważana za najważniejszy mechanizm odpowiedzialny za zmniejszanie stężeń leków przeciwpadaczkowych w obszarze epileptogennym. Jak wiadomo, białka pełniące tę funkcję są obecne w wielu narządach; P-gp ogranicza m.in. przechodzenie leków z jelita do krwiobiegu, co może być dodatkowym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie ich biodostępności.

Uważa się, że czynnikami predysponującymi do wystąpienia padaczki lekoopornej są: ujawnienie się choroby przed pierwszym rokiem życia, duża częstość napadów do czasu rozpoczęcia leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory (Regesta i Tanganelli 1999).

Pomimo znajomości przypuszczalnych czynników ryzyka wystąpienia padaczki lekoopornej dotąd nie wyjaśniono, dlaczego u dwóch pacjentów z tym samym rodzajem padaczki lub tym samym typem napadów skuteczność leczenia lekami przeciwpadaczkowymi może być krańcowo odmienna. Przyczyną tego zjawiska mogą być czynniki genetyczne zmieniające właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne stosowanych leków (Löscher i Potschka 2002; Spear 2001; Patsalos 2000; Marroni i wsp. 2003). Dotychczasowe badania doświadczalne wskazują na istotną rolę P-gp w transporcie przez błonowy leków stosowanych w terapii padaczki.

## Glikoproteina P

Glikoproteina P jest pierwszym białkiem w podrodzynie klasy B (ang. *ATP binding cassette*), dlatego też jej synonimowa nazwa to ABCB1. Masa cząsteczkowa P-gp wynosi 170 kDa i jest zbudowana z 1280 aminokwasów. Ludzka P-gp jest kodowana przez gen *MDR1*. U człowieka występuje dodatkowo jeden homologiczny gen *MDR2*, którego produktem jest transporter fosfatydylocholin (Anglicheau i wsp. 2003). W obrębie genu *MDR1* zidentyfikowano liczne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs), które wykazują różnice w ekspresji i aktywności transportowej P-gp.

Glikoproteina P występuje w błonach komórkowych komórek zdrowych i nowotworowych. W komórkach nowotworowych często wykazuje nadekspresję i stanowi przyczynę niepowodzeń terapii. Glikoproteina P jest dobrze

poznany białkiem ze względu na rolę, jaką odgrywa w zjawisku oporności wielolekowej. Pojawia się wówczas, gdy komórki poddane działaniu jednego leku stają się niewrażliwe na ten lek oraz na inne, niespokrewnione z nim strukturalnie czy funkcjonalnie. Interakcje między lekami mogą się pojawić w wyniku jednoczesnego zażywania induktorów lub inhibitorów P-gp oraz jej substratów. Po zastosowaniu jednego związku, będącego induktorem P-gp występującej np. w komórkach mózgu, białko to wykazuje zwiększoną ekspresję. Jeżeli podany zostanie drugi lek (substrat P-gp), będzie on w większym stopniu usuwany z komórek i terapia nie przyniesie oczekiwanych efektów. Glikoproteina obecna np. w mózgu i łożysku chroni bezpośrednio te organy, redukując przepuszczalność ksenobiotyków do ośrodkowego układu nerwowego, natomiast P-gp występująca w wątrobie, nerkach i przewodzie pokarmowym chroni cały organizm, wpływając na absorpcję, dystrybucję, metabolizm i wydalanie ksenobiotyków.

Glikoproteina P pełni funkcję pompy zależnej od adenylozotrifosforanu (ATP), transportując substraty z zewnętrznej i wewnętrznej warstwy błony komórkowej, co prowadzi do zmniejszenia ich stężenia wewnątrz komórki. Wykazano, że P-gp bierze udział w transporcie związków fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny, lamotryginy, felbamatu i gabapentyny przez barierę krew–mózg oraz przez błony komórkowe astrocytów i neuronów w ognisku padaczkorodnym (Lo i Burckart 1999; Gottesman i wsp. 2002; Donnenberg i wsp. 1998).

## Gen *MDR1*

Glikoproteina P jest kodowana przez gen *MDR1*. Gen *MDR1* zlokalizowany jest na chromosomie 7 (7q21.1) i zawiera 28 eksonów. Komplementarny DNA (*complementary DNA* – cDNA) zawiera 3843 pary zasad. Produktem genu *MDR1* jest 6-pętłowy łańcuch białkowy wbudowany w błony komórkowe, składający się z 1280 aminokwasów tworzących dwie przezłonowe domeny hydrofobowe 1 i 2 (*transmembrane domains* – TMD) oraz dwie wiążące nukleotydy domeny hydrofilne 1 i 2 (*nucleotide binding domains* – NBD), położone wewnątrzkomórkowo. Przezłonowe domeny hydrofobowe odpowiadają za swoistość transportowanych substratów, a NBD za wiązanie i hydrolizę ATP (Ambudkar i wsp. 1999).

*MDR1* jest genem polimorficznym. W przeciwieństwie do mutacji polimorfizm genetycz-

ny odpowiada za subtelne zmiany DNA i dlatego jest łatwo przekazywany kolejnym pokoleniom. Polimorfizm informuje o zmianie w DNA populacji (występowanie dwóch lub więcej form genu – alleli w danym *locus*), a częstość tej zmiany wynosi ponad 1%.

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

Połowa zidentyfikowanych do tej pory SNP w genie *MDR1* zlokalizowana jest w części kodującej genu, w tym jeden z nich, zlokalizowany w eksonie 26, wydaje się mieć znaczenie czynnościowe. Częstość alleli dla większości SNP w regionach kodujących jest niska (8% w etnicznie różnych populacjach), z wyjątkiem trzech polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w eksonie 12 (rs1128503, 1236C>T), w eksonie 21 (rs2032582, 2677G>T/A) i w eksonie 26 (rs1045642, 3435C>T). Biologiczne znaczenie alleli ww. polimorfizmów oraz ich haplotypów jest intensywnie badane w oporności wielolekowej. Te trzy znaczące polimorfizmy są w równowadze sprzężeń i kilka z ich haplotypów ma związek z fenotypami i nadekspresją białek (Hoffmeyer i wsp. 2000; Dean i wsp. 2001; Zimprich i wsp. 2004; Wang i Sadée 2006).

Przynajmniej kilka z tych polimorfizmów może wpływać na funkcję P-gp. Dość istotny wydaje się polimorfizm 2677G>T/A (rs2032582) w eksonie 21. Poprzez zamianę G → T i G → A obserwuje się zamianę aminokwasów w pozycji 893 (zamiana G → T skutkuje w przejściu Ala → Ser, a zamiana G → A prowadzi do zamiany Ala → Thr). Alanina jest strukturalnie neutralnym aminokwasem, który nie prowadzi do zmiany kształtu szkieletu polipeptydowego. Jest jednak możliwe, że zamiana Thr lub Ser w Ala wpływa na zmianę konfiguracji miejsca wiązania i struktury drugorzędowej białka (Tanabe i wsp. 2001).

Polimorfizm 2677G>T/A (rs2032582) wydaje się szczególnie interesujący, biorąc pod uwagę poziom i częstość występowania ekspresji P-gp w łożysku (Tanabe i wsp. 2001).

Badania przeprowadzone w małej grupie pacjentek z Japonii wskazują na wpływ polimorfizmu 2677G>T/A (rs2032582) na farmakokinetykę paklitakselu, znanego substratu P-gp (Yamaguchi i wsp. 2006).

Innym polimorfizmem wpływającym na zmianę ekspresji P-gp jest 129T>C (rs3213619).

Tanabe i wsp. stwierdzili znamienne istotny związek między obecnością polimorfizmu 129T>C (rs3213619) a ekspresją P-gp w łożysku. Nosiciele allele C wykazywali znamienne statystycznie niższy poziom ekspresji P-gp w porównaniu z nosicielami allele T (Tanabe i wsp. 2001). Biorąc pod uwagę znaczenie P-gp w przezłonowym transporcie leków, w kilku pracach zbadano związek między występowaniem polimorfizmu 129T>C (rs3213619) a skutecznością cytostatyków. Yamaguchi i wsp. wykazali, że kobiety chore na raka jajnika ze zmutowanym allele C charakteryzowały się niższą biodostępnością dla paklitakselu niż nosicielki allele dzikiego T. Zmutowane allele genu *MDR1* mogą mieć związek z wyższą aktywnością transportu przez błony białka P-gp, skutkującą zwiększoną wartością paklitakselu, poprzez zwiększone wydzielanie żółci bądź zmniejszone wchłanianie zwrotne w jelitach (Yamaguchi i wsp. 2006).

Wykazano, że polimorfizm -7833C>T (rs28746104) zlokalizowany w regionie 5' genu *MDR1* odpowiedzialnym za oddziaływanie z receptorami jądrowymi obniża zdolność powinowactwa czterech receptorów jądrowych do ich odpowiednich elementów: receptora witaminy D (VDR), receptora hormonów tyroidowych (TR), konstytutywnego receptora androstanu (CAR) i receptora pregnanu X (PXR). Podstawienie C>T w pozycji -7833 redukuje aktywność transkrypcyjną *MDR1* poprzez VDR, TR $\beta$ , CAR oraz PXR. Częstość podstawienia -7833C>T w *MDR1* jest mała, ale polimorfizm ten jest istotny, ponieważ może zmieniać farmakokinetykę substratów P-gp (Saeki i wsp. 2011).

Uzyskane dotąd wyniki potwierdzają związek pomiędzy polimorfizmem 3435C>T (rs1045642) genu *MDR1*, jego ekspresją i aktywnością P-gp. Wykazano, że polimorfizm C3435T genu *MDR1* warunkuje zmienioną ekspresję genu *MDR1*, a tym samym aktywność P-gp (Lazarowski i Czornyj 2011). U osób homozygotycznych z allelami zmutowanymi 3435TT ekspresja P-gp jest znacząco mniejsza w porównaniu z homozygotami niezmutowanymi CC lub osobami heterozygotycznymi CT. Mutacja C3435T jest sprzężona w 93,8% z mutacją G2677 (A, T) w eksonie 21, będącą przyczyną zmiany sekwencji aminokwasów P-gp. Ten znaczny stopień sprzężenia może tłumaczyć zmianę ekspresji i aktywności P-gp obserwowanej w mutacji C3435T. Ustalenie związku pomiędzy polimorfizmem genu *MDR1* a padaczką lekooporną być może przyczyni się

do ustalenia jej farmakogenetycznego podłoża. W razie stwierdzenia powyższej korelacji możliwe będzie wprowadzenie do leczenia padaczki lekoopornej inhibitorów P-gp, a tym samym zwiększenie skuteczności leczenia.

### Polimorfizm 3435C>T (rs1045642) *MDR1* w padaczce lekoopornej

Badania związków pomiędzy polimorfizmami *MDR1* a odpowiedzią na leki w padaczce prowadzi się w różnych etnicznie populacjach i przynoszą one sprzeczne wyniki (Siddiqui i wsp. 2003; Tan i wsp. 2004; Kim i wsp. 2006; Alpman i wsp. 2010; Lazarowski i Czornyj 2011). Większość danych z literatury światowej dotyczy polimorfizmu pojedynczych nukleotydów *MDR1* 3435C>T (rs1045642). W Polsce opublikowano tylko jedną pracę poglądową na ten temat (Białecka i wsp. 2005).

Okolo 1/3 pacjentów z padaczką wykazuje fenotyp lekooporny (czyli ma zmiany zachodzące w miejscach docelowych działania leków przeciwpadaczkowych i w ośrodkowym układzie nerwowym lub charakteryzuje się nadmierną aktywnością mechanizmów odpowiedzialnych za usuwanie ksenobiotyków z wrażliwych tkanek), a co za tym idzie – rozwija się u nich padaczka lekooporna.

U tych pacjentów genotyp C3435T/CC jest związany ze wzrostem ekspresji P-gp, która wpływa na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu (Lazarowski i Czornyj 2011; van Vliet i wsp. 2010). W świetle najnowszych badań P-gp może być terapeutycznym celem w praktyce klinicznej leczenia padaczki lekoopornej (Potschka 2010).

Siddiqui i wsp. sugerowali, że polimorfizm 3435C>T (rs1045642) *MDR1* może być czynnikiem genetycznym związanym ze skutecznością leczenia padaczki lekoopornej. Badani pacjenci z padaczką lekooporną byli częściej homozygotami CC3435 niż TT3435 (Siddiqui i wsp. 2003). Powyższe wyniki nie zostały jednak potwierdzone. W innym badaniu wśród populacji kaukaskiej genotyp CC nie wykazywał związku z padaczką lekooporną (von Stülpnagel i wsp. 2009). W populacji hinduskiej homozygota CC nie występowała z większą częstością u pacjentów z padaczką lekooporną (Vahab i wsp. 2009). Nie wykazano także korelacji z homozygotą TT, która była związana z padaczką lekooporną w innych populacjach azjatyckich: japońskiej i chińskiej (Kwan i wsp. 2007).

Także badania Tana i wsp. nie potwierdzają statystycznie znamiennego związku pomiędzy

genotypem 3435CC a padaczką lekooporną (Tan i wsp. 2004).

W badaniach populacji tureckiej polimorfizm *MDR1* 3435C>T (rs1045642) nie korelował z odpowiedzią na podawanie karbamazepiny (CBZ) w leczeniu padaczki (Ozgon i wsp. 2008).

Podobny brak związku pomiędzy polimorfizmami 3435C>T (rs1045642) i 2677G>T (rs2032582) a padaczką lekooporną potwierdzono w populacji niemieckiej, jednakże badacze nie wykluczyli definitywnie znaczenia SNP w leczeniu tej choroby ze względu na małą liczbę badanych (Cascorbi i wsp. 2001; Mosyagin i wsp. 2008).

Powyższe polimorfizmy analizowali również Alpman i wsp. w grupie 39 pacjentów z padaczką lekooporną (Alpman i wsp. 2010). Wyciągnięto wnioski, że polimorfizmy *MDR1* nie są związane z opornością wielolekową, ale genotypy CC3435/GG2677 mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia padaczki lekoopornej.

Z kolei Bournissen i wsp. nie odnotowali związku pomiędzy polimorfizmem 3435C>T (rs1045642) genu *MDR1* a padaczką lekooporną (Bournissen i wsp. 2009).

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

Polimorfizm 3435C>T (rs1045642) w eksonie 26 genu *MDR1* to tzw. mutacja cicha (*silent mutation*). Oznacza to, że nie ma on wpływu na sekwencję kodowanego białka i jest mało prawdopodobne, aby stanowił bezpośrednią przyczynę obserwowanych różnic w ekspresji czy też aktywności P-gp. W kilku pracach opisano jednak zależność pomiędzy genotypem *MDR1* w *locus* 3435 a poziomem ekspresji białka lub szybkością transportu jego substratów. Nosiciele genotypu TT wykazywali dwa razy niższy poziom ekspresji P-gp w porównaniu z nosicielami genotypu CC (Hoffmeyer i wsp. 2000; Hitzl i wsp. 2001).

Postawiono kilka hipotez mających na celu wyjaśnienie obserwowanej korelacji pomiędzy genotypem *MDR1* C3435T a aktywnością P-gp. Jedną z nich zakłada sprzężenie allela 3435T, wiążanego ze zmniejszoną aktywnością transportera, ze zmianą G2677 (A, T), prowadzącą do zmiany sekwencji aminokwasów (Val → Ser, Val → Thr), a przez to potencjalnie bezpośrednio wpływającą na stabilność

i aktywność białka. Ponieważ sprzężenie to nie jest pełne, a jego stopień różni się w poszczególnych populacjach, nie we wszystkich pracach obserwowano powyższą zależność (Tanabe i wsp. 2001; Kim i wsp. 2001).

Dodatkowym czynnikiem zakłócającym tę korelację może być obecność innych polimorfizmów typu *missense*, np. 1236 C>T (rs1128503) (Tanabe i wsp. 2001).

Kolejna teoria zakłada powiązanie polimorfizmu 3435C>T (rs1045642) z innymi, niezidentyfikowanymi dotąd zmianami w regulatorowych domenach genu, mogącymi wpływać na wielkość ekspresji. Nie opublikowano jednak wiarygodnych dowodów potwierdzających tę hipotezę.

Przedstawiony w pracy przegląd literatury światowej wskazuje na istotne znaczenie polimorfizmów genetycznych *MDR1* w rozwoju lekooporności w padaczce. Konieczne są dalsze badania genetyczne w celu lepszego zrozumienia przyczyn powstawania padaczki lekoopornej, co umożliwi bardziej skuteczne jej leczenie.

## Piśmiennictwo

- Alpman A, Ozkinay F, Tekgul H, et al. Multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms in childhood drug-resistant epilepsy. *J Child Neurol* 2010; 25: 1485-1490.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, et al. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361-398.
- Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1889-1896.
- Biatecka M, Hnatyszyn G, Bielicka-Cymerman J, Drożdżik M. The effect of MDR1 gene polymorphism in the pathogenesis and the treatment of drug-resistant epilepsy. *Neurochir Pol* 2005; 39: 476-481.
- Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, et al. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia* 2009; 50: 898-903.
- Cascorbi I, Gerloff T, John A, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169-174.
- Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001; 11: 1156-1166.
- Donnenberg VS, Griffin DL, Burckart GJ, et al. P-glycoprotein (P-gp) is responsible for drug elimination in peripheral T cells from solid organ and stem cell transplant recipients. XVII World Congress of Transplantation Society, Montreal, Canada, July 13, 1998.
- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 48-58.
- Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered

- efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 293-298.
11. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of the one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-3478.
  12. Jędrzejczak J, Zwoliński P, Padaczka W, Kozubski W, Liberski PP (red.). *Choroby układu nerwowego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 442-466.
  13. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-199.
  14. Kim DW, Kim M, Lee SK, et al. Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 344-347.
  15. Kwan P, Baum L, Wong V, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 112-117.
  16. Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 224-235.
  17. Lazarowski A, Czornyj L. Potential role of multidrug resistant proteins in refractory epilepsy and antiepileptic drugs interactions. *Drug Metabol Drug Interact* 2011; 26: 21-26.
  18. Lo A, Burckart GJ. P-glycoprotein and drug therapy in organ transplantation. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 995-1005.
  19. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14.
  20. Marroni M, Marchi N, Cucullo L, et al. Vascular and parenchymal mechanism in multiple drug resistance: a lesson from human epilepsy. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 297-304.
  21. Mosyagin I, Runge U, Schroeder HW, et al. Association of ABCB1 genetic variants 3435C>T and 2677G>T to ABCB1 mRNA and protein expression in brain tissue from refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 2008; 49: 1555-1561.
  22. Ozgon GO, Bebek N, Gul G, Cine N. Association of MDR1 (C3435T) polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey. *Eur Neurol* 2008; 59: 67-70.
  23. Patsalos PN. Antiepileptic drug pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 127-130.
  24. Potschka H. Modulating P-glycoprotein regulation: future perspectives for pharmacoresistant epilepsies? *Epilepsia* 2010; 51: 1333-1347.
  25. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999; 34: 109-122.
  26. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006; 129: 18-35.
  27. Saeki M, Kurose K, Hasegawa R, Tohkin M. Functional analysis of genetic variations in the 5'-flanking region of the human MDR1 gene. *Mol Genet Metab* 2011; 102: 91-98.
  28. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1007-1016.
  29. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442-1448.
  30. Spear BB. Pharmacogenetics and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 5: 31-34.
  31. Steinborn B. Padaczka lekooporna wieku rozwojowego i jej leczenie. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34: 37-48.
  32. Tan NC, Heron SE, Scheffer IE, et al. Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1090-1092.
  33. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137-1143.
  34. Udani V. Pediatric epilepsy – an Indian perspective. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 309-313.
  35. Wang D, Sadée W. Searching for polymorphisms that affect gene expression and mRNA processing: example ABCB1 (MDR1). *AAPS J* 2006; 8: E515-520.
  36. Vahab SA, Sen S, Ravindran N, et al. Analysis of genotype and haplotype effects of ABCB1 (MDR1) polymorphisms in the risk of medically refractory epilepsy in an Indian population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 255-260.
  37. van Vliet EA, Zibell G, Pekcec A, et al. COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. *Neuropharmacology* 2010; 58: 404-412.
  38. von Stülpnagel C, Plischke H, Zill P, et al. Letter: lack of association between MDR1 polymorphisms and pharmacoresistance to anticonvulsive drugs in patients with childhood-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1835-1837.
  39. Yamaguchi H, Hishinuma T, Endo N, et al. Genetic variation in ABCB1 influences paclitaxel pharmacokinetics in Japanese patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 979-985.
  40. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1087-1089.