

F. Zara

## La resistenza farmacologica: indicazioni dalla genetica

**Riassunto** Nel 30% circa dei pazienti con epilessia non è possibile ottenere un controllo adeguato delle crisi mediante una corretta terapia farmacologica. L'esistenza di fattori genetici in grado di influenzare la risposta individuale a diversi farmaci antiepilettici è stata da tempo teorizzata. Tuttavia, solamente negli ultimi anni è stato possibile avviare studi mirati all'identificazione di fattori genetici associati alla farmacoresistenza, grazie alle maggiori conoscenze nel campo della genomica. Diversi studi hanno rilevato l'esistenza di alleli suscettibilità alle reazioni idiosincrasiche alla fenitoina e alla carbamazepina fonte di insuccessi terapeutici. Inoltre, è stata rilevata la sovraespressione delle proteine di trasporto dei farmaci in diversi tessuti epilettogeni appartenenti a pazienti con epilessia farmacoresistente. L'importanza di tali proteine è stata confermata dall'associazione tra un polimorfismo nel gene ABCB1 (*ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1*) e le crisi refrattarie. La farmacogenetica è una disciplina piena di promesse, sebbene l'approccio metodologico allo studio sia molto difficile e l'interpretazione dei risultati spesso complesso.

**Parole chiave** Epilessia • Farmacoresistenza • AED • Farmacogenetica

F. Zara (✉)

Gruppo di Studio Epilessia

Laboratorio di Neurogenetica

Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Gaslini

Largo Gaslini 5, I-16147 Genova, Italia

e-mail: federicozara@ospedale-gaslini.ge.it

Il 30% circa dei pazienti affetti da epilessia continuano a manifestare crisi epilettiche malgrado la terapia con farmaci antiepilettici (*antiepileptic drugs, AED*) [1]. Sebbene il susseguirsi delle crisi possa essere, talvolta, associato ad un trattamento non adeguato nella scelta o nel dosaggio dei farmaci, una parte consistente di pazienti con epilessia non risponde in maniera soddisfacente a molteplici AED assunti singolarmente o in combinazione alle massime dosi tollerate. Vi sono alcuni fattori prognostici che possono essere riconosciuti in questo gruppo di pazienti quali l'età di insorgenza, l'elevata frequenza di crisi generalizzate, atoniche o assenze atipiche, la presenza di lesioni cerebrali o malattie metaboliche, anomalie elettroencefalografiche rilevanti, ritardo mentale [2]. Tali fattori sono tuttavia aspecifici e, nel loro complesso, i pazienti con crisi farmacoresistenti rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo dal punto di vista clinico. Questa osservazione ci induce a pensare che esistano dei fattori congeniti e/o acquisiti in grado di influenzare la risposta a diversi AED, indipendentemente dal loro meccanismo di azione. Già da molti anni era stata intravista la possibilità che il *background* genetico individuale potesse essere influenzare la risposta farmacologica; tuttavia, la scarsa conoscenza del genoma umano aveva limitato lo sviluppo di studi mirati ad identificare varianti del DNA associate alla farmacoresistenza.

Il recente sequenziamento del genoma umano (2001), tuttavia, ha impresso una svolta sostanziale nello studio della farmacoresistenza, grazie all'identificazione di nuovi geni candidati e di milioni di varianti del DNA distribuite nella popolazione generale.

Lo studio dei fattori ereditari responsabili della variabilità alla risposta ai farmaci, disciplina conosciuta con il nome di farmacogenetica, è oggi una realtà di cui si intravedono i primi risultati.

La farmacogenetica nel campo delle epilessia si propone, a grandi linee, due obiettivi: (1) l'identificazione di fattori di suscettibilità alle reazioni idiosincrasiche, (2) l'i-

dentificazione di varianti del DNA in grado di influenzare l'efficacia di un AED.

Per quanto riguarda il primo obiettivo possiamo ricordare lo studio dei polimorfismi dei geni codificanti diverse isoforme della citocromo P-450, proteine coinvolte nel catabolismo di diversi farmaci. In particolare, uno studio condotto sulla popolazione giapponese ha messo in relazione l'elevata concentrazione plasmatica della fenitoina e la reazione idiosincrasica alla fenitoina con la presenza di polimorfismi nei geni CYP2C9 e CYP2C19 [3].

Un altro studio ha correlato la reazione avversa alla Carbamazepina con il genotipo A/A in posizione -308 del promotore del gene codificante il fattore di necrosi tumorale TNF [4].

Per quanto riguarda l'identificazione di fattori genetici in grado di influenzare l'efficacia degli AED, diversi studi si sono concentrati sulle proteine della famiglia *ATP-binding cassette* coinvolte nel trasporto attivo dei farmaci, in particolare sulla proteina MDR1 (*multidrug resistance protein 1*).

L'analisi dei tessuti epilettogeni in modelli animali e in pazienti con epilessia temporale e con lesioni epilettogene quali displasie corticali focali, tumori neurepiteliali e sclerosi ippocampali, ha rilevato la sovraespressione di diverse proteine trasportatrici suggerendo un possibile coinvolgimento di tali proteine nello sviluppo della farmacoresistenza [5–7]. Recentemente Siddiqui e collaboratori hanno dimostrato che un polimorfismo (C3435T) nel gene codificante la proteina MDR1 (ABCB1) è associato a farmacoresistenza in 300 soggetti con epilessia refrattaria [8]. Sebbene la farmacoresistenza sia probabilmente dovuta a diversi fattori, questo studio proverebbe per la prima volta il ruolo dei fattori genetici nella risposta ai farmaci antiepilettici.

Per una corretta interpretazione dei risultati fin qui ottenuti e di quelli futuri è, tuttavia, importante sottolineare che il disegno dello studio incide profondamente nella rilevazione di associazioni. La selezione clinica della casisti-

ca, la dimensione del campione da studiare, la scelta dei metodi di calcolo statistico, l'identificazione di eventuali stratificazioni nelle popolazioni in esame, la selezione dei polimorfismi da studiare e la verifica biologica delle associazioni rilevate rappresentano aspetti metodologici fondamentali per l'identificazioni dei fattori genetici coinvolti nella farmacoresistenza.

---

## Bibliografia

1. Sander JW (1993) Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 34:1007–1016
2. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM et al (2000) Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 48:833–841
3. Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, Yukawa E (1998) 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* 39:1317–1323
4. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D et al (2001) TNF $\alpha$  promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 56:890–896
5. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR et al (1995) MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 36:1–6
6. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN et al (2002) Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 125:22–31
7. Kwan P, Sills GJ, Butler E et al (2002) Regional expression of multidrug resistance genes in genetically epilepsy-prone rat brain after a single audiogenic seizure. *Epilepsia* 43:1318–1323
8. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME et al (2003) Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 348:1442–1448