

## **Badania nad farmakogenetycznymi uwarunkowaniami przyrostu masy ciała po stosowaniu leków przeciwpowrotowych**

### **Antipsychotic-induced weight gain – pharmacogenetic studies**

Luiza Olajossy-Hilkesberger<sup>1</sup>, Beata Godlewska<sup>2</sup>, Halina  
Marmurowska-Michałowska<sup>1</sup>, Marcin Olajossy<sup>1</sup>, Jerzy Landowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

<sup>2</sup>Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych AM w Gdańsku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Landowski

#### **Summary**

Drug-naïve patients with schizophrenia often present metabolic abnormalities and obesity. Weight gain may be the side effect of treatment with many antipsychotic drugs. Genetic effects, besides many other factors, are known to influence obesity in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. Numerous studies of several genes' polymorphisms have been performed. –759C/T polymorphism of 5HT2C gene attracted most attention. In 5 independent studies of this polymorphism the association between T allele with the lower AP-induced weight gain was detected. No associations could be detected between weight gain and other polymorphisms of serotonergic system genes as well as histaminergic system genes. Studies of adrenergic and dopaminergic system have neither produced any unambiguous results. Analysis of the newest candidate genes (SAP-25, leptin gene) confirmed the role of genetic factors in AP-induced weight gain. It is worth emphasising, that the studies have been conducted in relatively small and heterogenic groups and that various treatment strategies were used.

*Słowa klucze:* schizofrenia, przyrost masy ciała, farmakogenetyka

*Key words:* schizophrenia, weight gain, pharmacogenetics

Otyłość i zaburzenia metaboliczne występują częściej u chorych na schizofrenię niż w populacji ogólnej. Stosowanie leków przeciwpowrotowych przyczynia się do wystąpienia lub zwiększenia nasilenia tych zaburzeń. Niewątpliwie występowanie otyłości i zaburzeń metabolicznych u chorych leczonych lekami przeciwpowrotowymi jest uwarunkowane wieloczynnikowo [1]. W oparciu o obserwacje kliniczne oraz badania wiadomo, że przyrost masy ciała ma miejsce nie u wszystkich chorych przyjmujących leki potencjalnie z nim związane, takie, jak klozapina i olanzapina.

Jedną z hipotez wyjaśniających to zjawisko jest istnienie zmienności w zakresie genów związanych z kontrolą apetytu i wydatkowania energii.

Badania farmakogenetyczne dotyczące przyrostu masy ciała spowodowanego stosowaniem leków przeciwpsychotycznych skupiały się do tej pory przede wszystkim na polimorfizmach genów kodujących receptory monoamin [2]. Lekiem najczęściej badanym w tym kontekście była klozapina. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że klozapina jest często stosowanym lekiem przeciwpsychotycznym i może dawać znaczące przyrosty masy ciała. Ponadto badano polimorfizmy genów związanych z metabolizmem leków (CYP1A2 i CYP2D6), a także gen kodujący TNF-alfa. Ostatnio badane geny kandydujące to gen kodujący leptynę oraz SNAP-25. Oprócz klozapiny badania dotyczyły też innych leków: olanzapiny, chlorpromazyny, risperidonu, haloperidolu, kwetiapiny i innych.

Polimorfizmy to częste warianty sekwencji DNA, zlokalizowane w regionach regulatorowych (np. promotorowym), w regionach kodujących bądź niekodujących. Polimorfizmy mogą zmieniać aktywność lub konformację kodowanego białka, co z kolei może mieć wpływ na fenotyp, jakim jest na przykład subiektywna predyspozycja do przyrostu masy ciała w trakcie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych. Ponadto polimorfizm może zmieniać stabilność mRNA, a przez to wpływać na proces translacji. Badany polimorfizm może być powiązany z innym wariantem związanym z fenotypem, co oznacza, że polimorfizmy współwystępują w tym samym allelu i pozostają w „nierównowadze sprzężeń”. Wynika z tego, że związek danego polimorfizmu z określoną chorobą może nie mieć znaczenia funkcjonalnego, ale może być markerem dla wariantu genetycznego rzeczywiście powiązanego z chorobą lub z fenotypem.

### Czynniki farmakodynamiczne

#### Układ serotoninerpiczny

W opublikowanych dotychczas artykułach na temat związku układu serotoninerpicznego ze wzrostem masy ciała po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych można zaobserwować zróżnicowane koncepcje badawcze [3–7]. Badani pacjenci wywodzili się z różnych grup etnicznych, różny był przebieg zaburzeń (chorzy z pierwszym epizodem, chorzy oporni na leczenie), a także okres, po jakim oceniano odpowiedź na leczenie. Wszyscy pacjenci leczeni byli z powodu schizofrenii bądź zaburzeń schizoafektywnych. W większości badań stosowano klozapinę.

Najwięcej badań dotyczy polimorfizmów genu dla receptora 5-HT<sub>2C</sub>. W grupie 152 pacjentów populacji niemieckiej Rietschel i wsp. [3] analizowali związek polimorfizmu Cys23Ser z odpowiedzią na leczenie klozapiną i ze wzrostem masy ciała. Wykazali, że po leczeniu klozapiną 25% pacjentów przybrało na wadze przynajmniej 5% w stosunku do wagi wyjściowej, a 14,5% pacjentów – przynajmniej 10%. Nie stwierdzono jednak istotnego statystycznie związku pomiędzy wariantami polimorficznymi a odpowiedzią kliniczną czy wzrostem masy ciała, być może, jak sugerują autorzy, ze względu na nie dość liczną grupę badanych. Hong i wsp. [4] badali ten sam polimorfizm w grupie 93 pacjentów, wywodzących się z populacji chińskiej. Pacjenci

uznani byli za lekoopornych. Pomiarów masy ciała dokonywano raz w miesiącu, przez 4 miesiące leczenia klozapiną. Pacjenci z niższym wyjściowym BMI wykazywali większy przyrost masy ciała w trakcie leczenia; nie wykazano jednak statystycznie istotnego związku między genotypem a zmianą masy ciała. Polimorfizm Cys23Ser był oceniany również w badaniu Basile'a i wsp. [5], w którym analizowano także inne polimorfizmy serotonergiczne, a także histaminergiczne i adrenergiczne. W grupie 80 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną, masę ciała oceniano prospektywnie, na początku i po 6 tygodniach leczenia. Brano pod uwagę czynniki takie, jak: płeć, etniczność, wyjściowa masa ciała, lekooporność. W odniesieniu do polimorfizmu Cys23Ser przebadano 77 osób i nie wykazano zależności istotnych statystycznie.

Reynolds i wsp. [6] badali polimorfizm -759C/T występujący w rejonie promotoryjnym genu dla receptora 5HT<sub>2C</sub>. Grupa badana składała się ze 123 osób populacji chińskiej, z pierwszym epizodem schizofrenii, wcześniej nieleczonych. Z badania wyłączono osoby z cukrzycą i zaburzeniami odżywiania w wywiadzie. W leczeniu stosowano monoterapię jednym z pięciu leków przeciwpsychotycznych (tabela 1). Po 6 tygodniach leczenie mogło być modyfikowane. Pacjenci ważeni byli przy przyjęciu, a następnie co tydzień. Wykazano, że po 6 tygodniach leczenia pacjenci z allelem -759T przybierali na wadze mniej niż pacjenci z allelem -759C. Podobne wyniki uzyskano po 10 tygodniach leczenia. Wyraźny wzrost wagi (7% w stosunku do wagi wyjściowej) obserwowano po 10 tygodniach u 51% nosicieli allelu C i 15% nosicieli allelu T. Badacze potwierdzili te wyniki w podgrupie 32 pacjentów wywodzących się z grupy uprzednio badanej i wykazali, że zjawisko mniejszego przyrostu masy ciała u nosicieli allelu -759T jest związane z płcią męską [7]. Tsai i wsp. [8] badali polimorfizm -759C/T w grupie 80 osób populacji chińskiej z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń schizofrenicznych, leczonych klozapiną przez 4 miesiące. Wariant -759T obserwowano u 13 pacjentów. Wzrost masy ciała wynosił przeciętnie 4% w stosunku do wagi wyjściowej. Nie zaobserwowano istotnych zależności między genotypami a przyrostem masy ciała. Thiesen i wsp. [9] badali ten sam polimorfizm w grupie 97 osób populacji niemieckiej z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych wg ICD-10. Nie wykazano zależności istotnych statystycznie między występowaniem allelu -759C a przyrostem masy ciała po 12 tygodniach leczenia klozapiną. Polimorfizm -759C/T analizowano również w badaniu Millera i wsp. [10]. Przebadano 41 osób z rozpoznaniem schizofrenii wg DSM-IV. U pacjentów stwierdzono zjawisko lekooporności. Wykazano, że istnieje związek między występowaniem allelu T a mniejszym przyrostem masy ciała po 6 tygodniach leczenia klozapiną. Podobnych wyników dostarczyło badanie Ellingroda i wsp. [11]. Polimorfizm -759C/T badano u 42 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (DSM-IV), leczonych olanzapiną. Występowanie allelu T predysponowało do niższych przyrostów masy ciała po 6-tygodniowym okresie przyjmowania leku. Badanie Templemana i wsp. [12] także potwierdziło wyraźny związek między występowaniem allelu T a mniejszym przyrostem masy ciała podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. Badanie to przeprowadzono wśród 73 osób rasy kaukaskiej (Hiszpanie) z pierwszym epizodem psychozy. Pacjenci leczeni byli różnymi neuroleptykami (tab. 1). Obecność allelu T predysponowała do mniejszego przyrostu masy ciała po 6 tygodniach oraz trzech i 9 miesiącach leczenia przeciwpsychotycznego.

Innym genem badanym w kontekście związku z przyrostem masy ciała po leczeniu przeciwpsychotycznym jest gen dla receptora 5HT<sub>2A</sub>. Analizowane polimorfizmy tego genu to His452Tyr [5] i 102T/C [4, 5]. Basile i wsp. [5] w uprzednio opisywanej grupie pacjentów (n = 78) wykazali, że w odniesieniu do genotypu His452Tyr, wśród nosicieli allelu His przyrost masy ciała był mniejszy, wynik nie był jednak istotny statystycznie. W tym samym badaniu, w grupie 77 osób analizowano genotypy T102C i również nie wykazano istotnych zależności. Genotyp T102C badano również w przytaczanej już pracy Honga i wsp. [4]. Nie wykazano istotności statystycznych pomiędzy występowaniem poszczególnych alleli genotypu a przyrostem masy ciała.

W pracy Honga i wsp. [4] badano także wariant genu dla transportera serotoniny 5HTT (short and long allele) oraz polimorfizm 267C/T genu dla receptora serotoniny 5HT<sub>6</sub>. Nie stwierdzono zależności istotnych statystycznie.

Basile i wsp. [5] analizowali polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń CA genu 5-HT<sub>1A</sub>. Nie wykryto genetycznych zależności dla żadnego z obserwowanych alleli genu.

#### Układ histaminergiczny

Badania genetyczne związku układu histaminergicznego ze wzrostem masy ciała po leczeniu przeciwpsychotycznym dotyczyły dwóch receptorów: H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>. Basile i wsp. [5], w przytaczanym już wcześniej badaniu, analizowali rolę pojedynczego polimorfizmu w regionie promotorowym genu dla receptora histaminy 1. Autorzy nie zaobserwowali związku między polimorfizmem a zmianą masy ciała. Gen dla receptora H<sub>1</sub> badany był również przez Honga i wsp. [13] w grupie 88 osób wywodzących się z populacji chińskiej, spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzeń schizofrenicznych. Pomiarów masy ciała dokonywano na początku i po 4 miesiącach leczenia kłozapiną. Badano polimorfizmy Glu349Asp oraz Leu449Ser. Wszyscy pacjenci byli homozygotami dla 449Leu, dlatego analizowano jedynie polimorfizm Glu349Asp. Jedynie pięciu pacjentów miało genotyp 349Glu/349Asp, resztę stanowiły homozygoty dla 349Glu. W analizie związku pomiędzy zmianą masy ciała po leczeniu kłozapiną a genotypami H<sub>1</sub> nie zaobserwowano istotnych korelacji. Autorzy wnioskują, że w związku z niską częstością występowania allelu 349Asp i stosunkowo niewielką liczebnością grupy badanej wyniki powinny być uznane za wstępne, a badanie powtórzone w większej grupie pacjentów.

Polimorfizm G-101A genu dla receptora H<sub>2</sub> badany był przez Basile'a i wsp. [5] w uprzednio opisywanej grupie. Autorzy nie wykazali związku pomiędzy polimorfizmem a zmianą masy ciała. Sugerują, że brak pozytywnych wyników zarówno w odniesieniu do receptora H<sub>1</sub>, jak i H<sub>2</sub>, może być związany z niewielką liczebnością grupy badanej, stosunkowo krótkim okresem, po jakim oceniano masę ciała (6 tygodni) oraz zróżnicowaniem etnicznym grupy (58 osób rasy kaukaskiej, 22 Afro-Amerykanów).

#### Układ adrenergiczny

Basile i wsp. [5] analizowali dwa polimorfizmy genów dla receptorów układu adrenergicznego: polimorfizm Arg374Cys genu dla receptora  $\alpha$ -1 i polimorfizm

Trp64Arg genu dla receptora  $\beta$ -3. Wiadomo, że oba polimorfizmy mogą zmieniać kolejność aminokwasów w obrębie białka receptora, a w związku z tym także funkcję białka. Polimorfizm w receptorze  $\alpha$ -1 zamienia aminokwas argininę w pozycji 374 na cysteinę (Arg374Cys). Zaobserwowano, że pacjenci będący homozygotami dla wariantu cysteiny genu receptora  $\alpha$ -1-adrenergicznego wydają się w nieco większym stopniu „chronieni” przed przyrostem masy ciała spowodowanym klozapiną, chociaż zależności nie były istotne statystycznie. Najbardziej wyraźną zależność zaobserwowano pomiędzy polimorfizmem Trp64Arg genu dla receptora  $\beta$ -3-adrenergicznego a przyrostem masy ciała spowodowanym klozapiną. Obecność rzadziej występującego allelu argininy wydaje się związana z wyższym średnim przyrostem masy ciała podczas leczenia klozapiną.

Polimorfizm Trp64Arg analizowany był również w badaniu Tsai i wsp. [14]. Do badania włączono 87 osób z populacji chińskiej z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych według kryteriów DSM-IV. U chorych stwierdzono zjawisko lekooporności. Masę ciała mierzono przed i po 4 miesiącach leczenia klozapiną. W grupie tej badano także polimorfizm C825T będący wariantem genu podjednostki  $\beta$ -3 białka G (GNB3). Uprzednio udowodniono, że polimorfizm ten związany jest z przyrostem masy ciała podczas ciąży [15], a allel 825T ma związek z upośledzeniem  $\beta$ -adrenergicznej kontroli lipolizy [16]. Wykazano brak zależności pomiędzy przyrostem masy ciała a poszczególnymi grupami genotypów, zarówno w odniesieniu do genu receptora  $\beta$ -3-adrenergicznego, jak i genu GNB3.

#### Układ dopaminergiczny

Pierwszym receptorem dopaminowym badanym w kontekście genetycznych uwarunkowań przyrostu masy ciała po leczeniu antypsychotycznym był receptor D4. Rietschel i wsp. [17] poszukiwali asocjacji między czterema polimorfizmami genu DRD4 a odpowiedzią kliniczną na leczenie klozapiną, objawami ubocznymi leczenia, w tym przyrostem masy ciała. Grupa badana składała się ze 149 pacjentów pochodzenia niemieckiego, wśród których u 137 rozpoznano schizofrenię, a u 12 zaburzenie schizofreniczne według kryteriów DSM-IV. 120 pacjentów leczono klozapiną z powodu lekooporności, 29 z powodu licznych efektów ubocznych, jakich doświadczyli podczas leczenia innymi neuroleptykami. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej, a także innych zmiennych, np. innych objawów ubocznych, w tym przyrostu masy ciała, zbierano retrospektywnie, przez 16 lat. Przyrost masy ciała obserwowano u 23,5% pacjentów. Badane polimorfizmy to: polimorfizm zmiennej liczby powtórzeń 12 par zasad (1–3 powtórzeń) w egzonie 1; polimorfizm zmiennej liczby powtórzeń 48 par zasad w egzonie 3 (2–10 powtórzeń); delecja 13 par zasad w egzonie 1 i Gly11Arg (substytucja glicyny argininą w pozycji 11). Badacze wykazali, że allele z większą ilością (6–9) powtórzeń 48 par zasad występują częściej u osób z brakiem odpowiedzi klinicznej otrzymujących klozapinę przez minimum 56 dni. W przypadku analizy asocjacji poszczególnych genotypów z objawami ubocznymi stosowania klozapiny (w tym z przyrostem masy ciała) jedynie w odniesieniu do nudności udało się potwierdzić związek z genotypem polimorfizmu powtórzeń 12 par zasad. Jednak zależności te w końcowych analizach

nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Autorzy podkreślają, że słabą stroną badania było to, że większość pacjentów otrzymywała inne leki przeciwpsychotyczne przed leczeniem klozapiną, a one mogły wpływać na zmianę masy ciała. Ponadto czas trwania leczenia klozapiną różnił się pomiędzy poszczególnymi pacjentami: niektórzy pacjenci otrzymywali klozapinę tylko przez 28 dni, co mogło stanowić zbyt krótki okres dla zaobserwowania istotnych zmian masy ciała.

Zhang i wsp. [18] badali związek przyrostu masy ciała po leczeniu przeciwpsychotycznym z polimorfizmem *TaqI* genu *DRD2*. Grupa badana składała się ze 117 osób populacji chińskiej, hospitalizowanych z powodu pierwszego epizodu schizofrenii (wg DSM-VI), uprzednio nieleczonych. Pomiarów masy ciała dokonywano przed oraz w trakcie 10-tygodniowego okresu leczenia. Stosowano różne neuroleptyki (tabela 1). Wykazano, że zmiana w BMI związana była z wyjściowym BMI oraz z wiekiem pacjentów. W ciągu 10 tygodni nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie odnośnie częstości występowania poszczególnych alleli oraz genotypów w następujących podgrupach: kobiety/mężczyźni; pacjenci z przyrostem masy ciała poniżej 7% wartości wyjściowej / pacjenci z przyrostem masy ciała powyżej 7% wartości wyjściowej. Badano również związek odpowiedzi na leczenie ze zmianami BMI; nie zaobserwowano zależności istotnych statystycznie.

### Czynniki farmakokinetyczne

Basile i wsp. [5] analizowali rolę polimorfizmu C/A genu *CYP1A2* (gen kodujący białko biorące udział w metabolizmie lub degradacji klozapiny) w międzyosobniczej zmienności przyrostu masy ciała spowodowanego klozapiną. Badano genotypy 70 pacjentów. Wykazano, że pacjenci z genotypem C/C mieli wyższy średni przyrost masy ciała, jednak żadnych silnych zależności statystycznych nie ujawniono.

Ellingrod i wsp. [19] badali związek genotypu *CYP2D6* z przyrostem masy ciała spowodowanym przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Analizowano allele 1\*, 3\* i 4\* w grupie 11 mężczyzn chorych na schizofrenię, leczonych olanzapiną przez okres 47 tygodni. Sześciu pacjentów okazało się homozygotami dla allelu 1\*, a 5 – heterozygotami dla allelu 1\* albo 3\*, albo 4\*. Żaden z pacjentów nie był homozygotą dla genotypu 3\* lub 4\*. Wykazano, że heterozygoty (genotyp 1\*/3\* lub 1\*/4\*) charakteryzowały się większą zmianą BMI niż homozygoty z genotypem 1\*/1\*. Autorzy sugerują, że genotyp odmienny niż homozygota dla allelu 1\* może prowadzić do zwiększonej koncentracji olanzapiny w surowicy krwi, co wiąże się z przyrostem masy ciała. Palenie papierosów może również wpływać na poziom olanzapiny w surowicy krwi, ale nie wykazano zależności pomiędzy paleniem i zmianą BMI. Jak podkreślają autorzy, pewnym ograniczeniem badania był jego retrospektywny charakter, a także to, że nie oznaczano poziomów olanzapiny w surowicy krwi i nie monitorowano żywienia i aktywności fizycznej pacjentów.

### Czynniki immunologiczne

Basile i wsp. [5] badali polimorfizm G-308A zlokalizowany w genie *TNF- $\alpha$*  w grupie 47 pacjentów leczonych klozapiną. Wykazano, że pacjenci będący homozygotami A/A wykazywali około 2 razy wyższy przyrost masy ciała niż pacjenci z odmiennym

genotypem, jednak zależności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Autorzy powołują się na pracę Allena [20], który dokonał metaanalizy badań dotyczących funkcjonalnego znaczenia tego polimorfizmu i wykazał, że genotypy G/G i G/A związane są z trzykrotną redukcją ekspresji TNF- $\alpha$ . Tak więc teoretycznie pacjenci z genotypem A/A mogą mieć zwiększoną ekspresję TNF- $\alpha$ , co uzasadniałoby zwiększony przyrost masy ciała.

### Inne geny

W najnowszych doniesieniach na temat genetycznych uwarunkowań odpowiedzi klinicznej i występowania objawów ubocznych podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych badacze zwracają uwagę na nowe geny kandydujące, dotychczas niebadane. Jednym z nich jest gen kodujący SNAP-25 (białko presynaptyczne regulujące wydzielanie neuroprzebieżników w układzie dopaminergicznym i serotonergicznym, aktywne głównie w rejonach mózgu o wyraźnej synaptycznej plastyczności). Müller i wsp. [21] badali trzy polimorfizmy tego genu (DdeI, MnlI, TaiI) w grupie 59 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii bądź zaburzeń schizoafektywnych (DSM-IV). Pacjenci pochodzili z różnych grup etnicznych i przyjmowali różne leki przeciwpsychotyczne (tab. 1). Badano związek poszczególnych genotypów z parametrami zmiany masy ciała (ocena przed i po 14 tygodniach leczenia). Wykazano, że polimorfizmy MnlI i TaiI mają związek ze zmianą masy ciała po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Genotyp T/T polimorfizmu MnlI był związany z większym przyrostem masy ciała na poziomie istotności statystycznej. Podobnie w przypadku polimorfizmu TaiI – nosiciele genotypu C/C przybierali na wadze więcej niż nosiciele genotypów T/C i T/T.

W cytowanym uprzednio badaniu Templemana i wsp. [12] analizowano związek polimorfizmu -2548A/G genu leptyny z przyrostem masy ciała po 6 tygodniach, 3 i 9 miesiącach leczenia przeciwpsychotycznego. Leptyna jest hormonem tkanki tłuszczowej regulującym bilans energetyczny ustroju przez hamowanie łaknienia i zwiększenie zużycia energii. Wykazano brak związku między występowaniem poszczególnych genotypów a zmianą masy ciała po 6 tygodniach i 3 miesiącach leczenia. Jednak po 9 miesiącach leczenia pacjenci z genotypem G/G wykazywali większe zmiany w zakresie BMI niż pacjenci z genotypami A/A lub A/G. Wykazano również utrzymujący się wzrost poziomów leptyny podczas leczenia przeciwpsychotycznego.

### Podsumowanie

Dotychczasowe badania nad farmakogenetycznymi uwarunkowaniami przyrostu masy ciała po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych nie prowadzą do jednoznacznych wniosków. Wiąże się to prawdopodobnie z wieloczynnikowym uwarunkowaniem otyłości i zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię. Ponadto badania były prowadzone na stosunkowo małych, często heterogennych grupach, stosowano różne strategie leczenia. Badano polimorfizmy genów kandydujących, lecz nie analizowano, czy w przypadku określonych fenotypów współwystępowanie i interakcje pomiędzy tymi genami nie predysponują do powstawania omawianych zaburzeń. Uzyskano jednak zachęcające rezultaty w odniesieniu do polimorfizmu -759C/T występującego w rejonie promotorowym genu dla receptora 5HT<sub>2C</sub>. Przyjmuje się, że polimorfizm ten

może być odpowiedzialny za około 32% nadwagi wywołanej stosowaniem klozapiny [22]. Zwrócono uwagę na nowe geny kandydujące (leptyna, SNAP-25) i uzyskano wyniki potwierdzające rolę polimorfizmów tych genów w przyroście masy ciała po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Na badanie oczekuje szereg innych genów, które mogą odgrywać rolę w powstawaniu przyrostu masy ciała po lekach przeciwpsychotycznych (np. polimorfizm genu receptora melanokortyny). Współpraca różnych grup badaczy i uwzględnienie większej liczby badanych może się przyczynić do zrozumienia uwarunkowań powstawania otyłości i zaburzeń metabolicznych po lekach przeciwpsychotycznych i pozwolić na ograniczenie tych zjawisk.

**Прирост массы тела, вызванный действием противопсихотических лекарств  
– фармакогенетические исследования**

**Содержание**

У больных шизофренией, оставленный без лечения, чаще наблюдается ожирение и метаболические нарушения. Применение противопсихотических лекарств часто приводит к приросту массы тела. Среди причин, приводящих к появлению ожирения у больных шизофренией, леченных антипсихиатрическими препаратами, указываются также генетические обусловленности. До настоящего времени проведен ряд исследований над полиморфизмом различных генов. Самое большое число исследований относилось к полиморфизму – 759C/T гена для рецептора 5-HT<sub>2C</sub>. В пяти из них найдена связь аллели Т с меньшим приростом массы тела после лечения противопсихотическими лекарствами. Генетические исследования связи иных генов серотонинэргической системы и гистаминной системы с приростом массы тела не обнаружили зависимости между полиморфизмами с массой тела. Также и исследования над адренэргической и допаминэргической системами не привели к однозначным результатам. Исследования новых генов-кандидатов (SNAP-25 и ген лептина) подтвердили роль генетической обусловленности прироста массы тела после применения противопсихотических лекарств. Необходимо подчеркнуть, что исследования проведены на относительно малых и гетерогенных группах больных, у которых применялись различные виды лечения.

**Körpergewichtszunahme verursacht durch die Wirkung von atypischen  
antipsychotischen Mitteln**

**Zusammenfassung**

Bei den Schizophrenkranken werden oft Fettsucht und metabolische Störungen festgestellt. Die Anwendung von Antipsychotika verursacht oft die Zunahme des Körpergewichts. Unter den Ursachen, die zur Fettsucht bei den Schizophrenkranken führen, werden auch die genetischen Faktoren genannt. Bisher wurde eine Reihe der Studien an Polymorphismen unterschiedlicher Gene durchgeführt. Die meisten Studien wurden an dem Polymorphismus 759C/T des Gens für den 5-HT<sub>2C</sub> Rezeptor durchgeführt. In fünf von ihnen wurde sogar der Zusammenhang des T - Allels mit der kleineren Zunahme des Körpergewichts nach der Behandlung mit Antipsychotika gezeigt. Die genetischen Studien an dem Zusammenhang anderer Gene des serotoninergen Systems und des histaminergen Systems mit der Körpergewichtszunahme wiesen keine Anhängigkeiten zwischen den Polymorphismen und der Veränderung des Körpergewichts auf. Auch die Studien an dem adrenergen und dopaminergen System führten zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Die Studien an den neuen kandidierenden Genen (SNAP - 25 und Leptingen) bestätigten die Rolle der genetischen Bedingungen der Körpergewichtszunahme nach der Anwendung der antipsychotischen Mittel. Es soll betont werden, dass die Studien an relativ kleinen und heterogenen Krankengruppen durchgeführt wurden, bei denen unterschiedliche Behandlungsstrategien angewandt wurden.

## Le grossissement causé par les médicaments antipsychotiques atypiques – étude pharmacogénétique

### Résumé

L'obésité et les troubles métabolique sont diagnostiqués plus souvent chez les schizophrènes non traités. La thérapies antipsychotiques cause aussi souvent le grossissement mais on considère que l'obésité peut résulter encore des facteurs génétiques. Plusieurs recherches des polymorphismes des gènes, surtout du polymorphisme -759C/T du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, démontrent la relation de l'allèle T et du grossissement plus petit au cours de la thérapie des antipsychotiques. Les recherches génétiques concernant d'autres gènes du système sérotoninergique et du système histaminergique n'attestent pas de corrélations des polymorphismes et le grossissement. Il en est de même avec le système adrénergique et dopaminergique. L'analyse des gènes candidats nouveaux (SNAP-25 et gène de leptine) confirment le rôle des facteurs génétiques dans la grossissement au cours de la thérapie antipsychotique. Il faut souligner que ces recherches concernent les groupes de patients assez petits et hétérogènes et les thérapies diverses.

### Piśmiennictwo

1. Rzewuska M. *Otyłość i zaburzenia metaboliczne u chorych na schizofrenię nieleczonych i podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2004; 4: 435–463.
2. Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL. *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain*. Pharmacological. Res. 2004; 49: 309–329.
3. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Möller HJ, Propping P, Nöthen MM. *Efficacy and side effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor*. Neuroreport 1997; 8: 1999–2003.
4. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Yang KH, Tsai SJ. *Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment*. Pharmacogenetics 2001; 11: 265–268.
5. Basile VS, Masselis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. *Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (supl. 23): 45–66.
6. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. *Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism*. Lancet 2002; 359: 2086–2087.
7. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. *Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and clozapine-induced weight gain*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 677–679.
8. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. *-759C/T genetic variation of 5HT<sub>2C</sub> receptor and clozapine induced weight gain*. Lancet 2002; 360: 1790.
9. Thiesen FM, Hinney A, Brömel T, Heinzel-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg JCH, Remschmidt H, Hebebrand J. *Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals*. Psychiatr. Genet. 2004; 14: 139–142.
10. Miller D, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. *Clozapine-induced weight gain is associated with the 5HT<sub>2C</sub> receptor -759C/T polymorphism*. Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet 2005; 133: 97–100.
11. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, Holman TL, Miller D. *Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT<sub>2C</sub> receptor and olanzapine*. Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet 2005; 134: 76–78.
12. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. *Polymorphisms of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first episode psychosis*. Pharmacogenet. Genomics 2005; 15: 195–200.

13. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Chang SC, Wang SY, Tsai SJ. *Genetic variant of the histamine-1 receptor (glu349asp) and body weight change during clozapine treatment.* Psychiatr. Genet. 2002; 12: 169–171.
14. Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, Wang YC, Chen JY, Hong CJ. *Association study of adrenergic  $\beta$ 3 receptor (Trp64Arg) and G-protein  $\beta$ 3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment.* Neuropsychobiology 2004; 50: 37–40.
15. Dishy V, Gupta S, Landau R, Xie HG, Kim RB, Smiley RM, Byrne DW, Wood AJ, Stein CM. *G-protein  $\beta$ 3 subunit 825 C/T polymorphism is associated with weight gain during pregnancy.* Pharmacogenetics 2003; 13: 241–242.
16. Hauner H, Rohrig K, Siffert W. *Effects of the G-protein  $\beta$ 3 subunit 825T allele on adipogenesis and lipolysis in cultured human preadipocytes and adipocytes.* Horm. Metab. Res. 2002; 34: 475–480.
17. Rietschel M, Naber D, Oberländer H, Holzbach R, Fimmers R, Eggermann K, Möller HJ, Proping P, Nöthen MM. *Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene.* Neuropsychopharmacology 1996; 15: 491–496.
18. Zhang ZJ, Yao ZJ, Zhang XB, Chen JF, Sun J, Yao H, Hou G, Zhang XB. *No association of atypical antipsychotic agent-induced weight gain with DA receptor gene polymorphism and therapeutic response.* Acta Pharmacol. Sin. 2003; 24: 235–240.
19. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. *CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain.* Psychiatr. Genet. 2002; 12: 55–58.
20. Allen RD. *Polymorphism of the human TNF- $\alpha$  promoter – random variation or functional diversity?* Mol. Immunol. 1999; 36: 1017–1027.
21. Müller DJ, Klempan TA, De Luca V, Sicard T, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA, Honer WG, Kennedy JL. *The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia.* Neurosc. Lett. 2005; 379: 81–89.
22. Hauser J, Leszczyńska-Rodziewicz A. *Farmakogenetyka leków przeciwpsychotycznych.* Psychiatria 2004, 2: 81–89.

Adres: Luiza Olajosy-Hilkesberger  
Katedra i Klinika Psychiatrii AM  
20-439 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 12.09.2005  
Zrecenzowano: 21.12.2005  
Przyjęto do druku: 12.05.2006

Tabela 1. Badania farmakogenetyczne i przyrost masy ciała spowodowany stosowaniem leków przeciwpsychotycznych

Autorzy	Grupa badana	Rozpoznanie	Populacja	Czas pomiaru masy ciała	Badany lek	Badane geny i polimorfizmy	Wyniki
Rietschel i wsp. (3)	152	Schizofrenia/zaburzenie schizofreniczne (DSM-IV)	Niemcy	Min. 28 dni	Klozapina	Polimorfizm Cys23Ser genu dla receptora 5-HT2C	Brak zależności istotnych statystycznie
Hong i wsp. (4)	93	Schizofrenia (DSM-IV)	Chińczycy	Co miesiąc przez 4 miesiące	Klozapina	Układ serotonergiczny: 5-HTT (short/long allele), 5-HT2A (102T/C), 5-HT2C (Cys23Ser), 5-HT6 (267C/T)	Brak zależności istotnych statystycznie
Basile i wsp. (5)	80	Schizofrenia (DSM-III-R)	Rasa kaukaska (58), Afro-Amerykanie (22)	6 tygodni	Klozapina	Układ serotonergiczny: 5-HT1A (CA-repeat), 5-HT2A (102T/C i His452Yr), 5-HT2C (Cys23Ser); układ histaminergiczny: H1 (region promotorowy), H2 (G-1018A); gen dla CYP1A2 (CA), geny dla rec. adrenergicznych ADRA1(Ag347Cys), ADR β3 (Trp64Arg), gen dla TNFα (G-308A)	Brak istotności statystycznych (tendencje dla 5-HT2C; receptorów adrenergicznych i TNFα)
Reynolds i wsp. (6)	123	Schizofrenia (DSM-IV)	Chińczycy	Co tydzień przez 10 tygodni	Chlorpromazyne (69), risperidon (46), klozapina (4), flufenazyne (3), sulpiryd (1)	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C	Mniejszy przyrost masy ciała u osób z allelem -759T (p = 0,0003)
Reynolds i wsp. (7)	32	Schizofrenia (DSM-IV)	Chińczycy	6 tygodni	Klozapina	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C	Mniejszy przyrost masy ciała u osób z allelem -759T (p < 0,02); efekt wyraźniejszy u mężczyzn (p = 0,008)
Tsai i wsp. (8)	80	Schizofrenia/zab. schizofreniczne	Chińczycy	4 miesiące	Klozapina	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C	Wyniki nieistotne statystycznie
Thiesen i wsp. (9)	97	Zaburzenia schizofreniczne (ICD-10)	Niemcy	3 miesiące	Klozapina	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C	Brak zależności istotnych statystycznie

Miller i wsp. (10)	41	Schizofrenia (DSM-IV)		6 miesięcy	Klozapina	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C	Mniejszy przyrost masy ciała u osób z allelem -759T
Ellingrod i wsp. (11)	42	Schizofrenia (DSM-IV)		6 tygodni	Olanzapina	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C	Mniejszy przyrost masy ciała u osób z allelem -759T
Templeman i wsp. (12)	73	Pierwszy epizod psychozy	Rasa kaukaska (Hiszpanie)	6 tygodni, 3 miesiące, 9 miesięcy	Risperidon (n = 26), olanzapina (n = 19), haloperidol (n = 10), kwetiapina (n = 1), ziprazidon (n = 6), amisulpryd (n = 1)	Polimorfizm -759C/T genu dla receptora 5-HT2C Polimorfizm -2548G/A genu leptyny	Mniejszy przyrost masy ciała u osób z allelem -759T (5HT2C) po 6 tyg. (p = 0,003), 3 mies. (p = 0,018) i 9 mies. (p = 0,031); pacjenci z genotypem GG (-2548G/A) – większe zmiany BMI (p = 0,033)
Hong i wsp. (13)	88	Zaburzenia schizo- freniczne (DSM-IV)	Chińczycy	4 miesiące	Klozapina	Receptor H1, polimorfizmy Glu349Asp i Leu449Ser	Wszyscy pacjenci byli homozygotami dla Leu449, wyniki nieistotne stat. dla Glu349Asp
Tsai i wsp. (14)	87	Zaburzenia schizo- freniczne (DSM-IV)	Chińczycy	4 miesiące	Klozapina	Receptor adrenergiczny β3 – polimorfizm Trp64Arg i polimorfizm C625T genu dla podjednostki β3 białka G	Brak zależności istotnych statystycznie
Rietschel i wsp. (17)	149	Schizofrenia/zabu- rzenia schizoafek- tywne (DSM-IV)	Niemcy	Min. 28 dni	Klozapina	Cztery polimorfizmy genu dla receptora DRD4: powtórzenia 48 pz w egzonie 3, powtórzenia 12 pz w egzonie 1, delecja 13 pz w egzonie 1, substytucja Gly11Arg	Brak zależności istotnych statystycznie
Zhang i wsp. (18)	117	Schizofrenia (DSM-IV)	Chińczycy	Co tydzień przez 10 tygodni	Chlorpromazyne (66), risperidon (43), klozapina (4), flufenazyne (3), sulpiryd (1)	Receptor DRD2 – polimorfizm Taq1A	Brak zależności istotnych statystycznie
Ellingrod i wsp. (19)	11	Schizofrenia (DSM- III-R i DSM-IV)	Rasa kaukaska	Co tydzień przez 47 tyg.	Olanzapina	Polimorfizmy genu dla CYP2D6 (1*, 3*, 4*)	Większy wzrost masy ciała u pacjentów będących heterozygotami (1*/3*, 1*, 4*)
Müller i wsp. (21)	59	Schizofrenia/zab. schizoaektywne (DSM-IV)	Afro-Amerykanie (n = 33), rasa kaukaska (n = 15), inne gr. etniczne (n = 11)	14 tygodni	Klozapina (n = 12), haloperidol (n = 13), olanzapina (n = 21) risperidon (n = 13)	Miejsca polimorficzne Ddel, MnlI, TaiI genu SNAP-24	Większy przyrost m. ciała u nosicieli genotypu TT (MnlI) – p = 0,01); Większy przyrost m. ciała u nosicieli genotypu C/C (TaiI) – p = 0,04