

University of Groningen

## Pharmacogenetics of antipsychotic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia

Al Hadithy, Asmar Faris Yassin

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Al Hadithy, A. F. Y. (2009). *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia: a focus on African-Caribbeans and Slavonic Caucasians*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

**SUMMARY  
IN DUTCH**



Het menselijk genoom is een aantal jaren geleden volledig in kaart gebracht. Dit heeft ons in staat gesteld de verschillen tussen mens, aap, rat en andere diersoorten vast te stellen. Het is opvallend dat grote verschillen in uiterlijke vorm terug te brengen zijn tot slechts kleine verschillen in het genoom. Het menselijk genoom bevat 23 paar chromosomen die onze erfelijke eigenschappen herbergen. Elk chromosoom bevat een dubbele spiraal van twee DNA-moleculen. DNA is een lange keten bestaande uit kleinere bouwstenen: de nucleotiden. Er bestaan vier typen bouwstenen (nucleotiden) voor het DNA: adenine [A], guanine [G], cytosine [C] en thymine [T].

De functionele basiseenheid van het genoom is een gen. Een gen is een deel van de erfelijke informatie dat aanzet tot de vorming van een of meer eiwitten. Eiwitten zijn belangrijke grote moleculen voor de functie van de cellen in ons lichaam.

De erfelijke informatie die door genen wordt gedragen, wordt bepaald door de volgorde waarin de nucleotiden voorkomen, aangeduid met de Engelse term “DNA sequence”. Deze DNA-volgorde bepaalt welke en in welke hoeveelheid deze eiwitten op een bepaald moment geproduceerd moet worden voor het goed functioneren van cellen en weefselstructuren in ons lichaam. De meerderheid van de variatie in de DNA-volgorde tussen mensen wordt bepaald door enkelvoudige nucleotide-verschillen. Dit wordt aangeduid met de term SNPs (Engels voor: Single Nucleotide Polymorphisms). De SNPs zijn enkelvoudige basepaar-substituties van de bouwstenen: dus bijvoorbeeld G-A-T [Guanine-Adenine-Thymine] in plaats van C-A-T [Cytosine-Adenine-Thymine]. Het onderzoek naar de invloed van dergelijke verschillen in relatie tot de werking van medicijnen wordt farmacogenetica genoemd.

Antipsychotica zijn geneesmiddelen die worden gebruikt bij ernstige psychische stoornissen zoals schizofrenie (“bizar gedrag met waandenkbeelden”). De antipsychotica kunnen deze hersenziekte bij circa 50-70% van de patiënten gunstig beïnvloeden. Echter zoals veel geneesmiddelen hebben antipsychotica ook bijwerkingen. De meest bekende en hinderlijke bijwerking is het optreden van bewegingsstoornissen die soms lijken op de ziekte van Parkinson. Deze bewegingsstoornissen worden in vaktermen: extrapiramidale stoornissen [EPS] genoemd.

Tot de EPS behoren tardieve dyskinesie [TD], een laat optreden van spontane, abrupte spierbewegingen na jarenlang gebruik van antipsychotica, en door antipsychotica-geïnduceerd parkinsonisme [AIP] dat zich acuut in de eerste weken van een behandeling met antipsychotica kan manifesteren.

In dit proefschrift worden TD en AIP beschreven na toepassing van antipsychotica bij twee verschillende etnische groepen, namelijk patiënten van het negroïde ras uit Curaçao en patiënten van het zogenaamde Kaukasische ras uit Siberië.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de relatie tussen antipsychotica, farmacogenetica en het optreden van bewegingsstoornissen. Bepaalde signaalstoffen in onze hersenen, zoals dopamine, spelen hierin een belangrijke rol.

## Samenvatting

---

In **hoofdstuk 2** en **3** wordt de erfelijke variatie van genen beschreven die op verschillende signaalstoffen en hun ontvanger (“de receptor”) invloed hebben. De onderzochte erfelijke variaties betreffen de “ontvangers” van de signaalstoffen dopamine en serotonine. De onderzochte receptorgenen zijn het type dopamine-D3 en serotonine-2A en -2C.

De onderzochte erfelijke variaties zijn bekeken bij twee verschillende soorten bewegingsstoornissen van het type TD: namelijk de stoornis die door antipsychotica kan optreden in het gebied van het gelaat (vooral de mond/lippen en tong) en schokkerige bewegingsstoornissen van de romp en de ledematen (armen/benen).

Door het bestuderen van specifieke polymorfismen van dopamine-D3 (Ser9Gly), serotonine-2A (-1438G>A) en serotonine-2C (Cys23Ser) receptoren kon het optreden van de bewegingsstoornissen door antipsychotica in het gelaat/mond/tong worden onderscheiden van die in de romp/ledematen. Dit is een unieke vondst die tot nu toe niet eerder is vastgesteld.

In **hoofdstuk 4** is in de patiënten uit Siberië gekeken naar polymorfismen in enzymsystemen die een rol spelen bij de bescherming van bepaalde hersencellen (de neuronen) tegen een soort zuurstofgebrek (zogenaamde oxidatieve stress). De veronderstelling is dat TD kan optreden als gevolg van deze oxidatieve stress. Dit zou kunnen verklaren waarom bij sommige patiënten TD veel eerder en in ernstiger mate optreedt dan bij andere patiënten. Genetische variatie in het GPX1-enzym bleek geen relatie te hebben met TD, genetische variatie met het GSTP1- en SOD2-enzymen mogelijk wel. Het laatste gegeven moet in een groter onderzoek verder worden bevestigd.

In **hoofdstuk 5** is de Curaçaose populatie onderzocht voor de relatie tussen de bewegingsstoornis AIP en verschillende polymorfismen van de ontvanger-genen: dopamine-D2, -D3 en serotonine-2A en -2C receptoren. Hierbij is verschil gemaakt tussen onderdelen van AIP: stijfheid (rigiditeit), traagheid van bewegingen (bradykinesie) en beverigheid (meestal van de handen in de vorm van rusttremor). Vastgesteld werd dat stijfheid geassocieerd was met een variatie (-141CIns/Del) in het dopamine D2-receptorgen en dat de variatie Cys23Ser van het serotonine 2C-receptorgen geassocieerd was met vertraagde bewegingen en AIP als geheel. Voor de rusttremor werd geen associatie gevonden.

In **hoofdstuk 6** is in de Curaçaose populatie gekeken naar de invloed van een belangrijke polymorfisme in RGS2 gen dat betrokken is bij signaaloverdracht en de werking van de eerdergenoemde (G-eiwit gekoppelde) receptoren zoals serotonine-2A. Wij konden geen verschillen aantonen, maar mogelijk is dit terug te voeren tot het feit dat er verschillende antipsychotica werden gebruikt met verschillende bindingssterkte aan de serotonine 2A-receptor.

In **hoofdstuk 7** worden tot slot de mogelijkheden en beperkingen besproken die de toepassing van de farmacogenetica ons biedt voor de keuze van antipsychotica in de dagelijkse praktijk en worden de mogelijkheden voor toekomstig onderzoek aangegeven.