

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 RUSSIAN**

Человеческий геном состоит из 23 пар хромосом, каждая из которых содержит одинарную молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Химически ДНК представляет собой длинноцепной полимер (двойную спираль), образованную маленькими элементами - нуклеотидами. Существуют четыре типа нуклеотидов ДНК: аденин (А), гуанин (G), цитозин (С), тимин (Т).

Основным функциональным элементом в геноме является ген. Ген, в свою очередь, представляет собой часть генетической информации, зашифровывающую один или несколько протеинов. Протеины являются важными молекулами для функционирования всех человеческих клеток.

Генетическая информация, переносимая генами, представлена в виде последовательности, в которой встречаются нуклеотиды, так называемая последовательность ДНК. Последовательность ДНК определяет какие и сколько протеинов должны быть синтезированы в определенный момент времени. Таким образом, гены могут нести необходимую информацию для развития и должного функционирования клеток и тканей.

Последовательность ДНК одних и тех же генов различных людей показывают различия (genetic variation). Большинство исследованных различий в последовательности между людьми являются результатом одинарного/точечного нуклеотидного полиморфизма (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), который представляет собой заменитель одинарной пары оснований (например, GAT вместо CAT). В связи с представленными или другими мутациями, ДНК становится важным источником различий под воздействием лекарств у людей.

Область науки, занимающаяся изучением характера реакций организма на лекарственные средства в зависимости от наследственных факторов, называется фармакогенетикой (Pharmacogenetics).

Антипсихотики содержат в себе группу препаратов, применяющихся для симптоматического лечения широкого спектра психических расстройств, в том числе и шизофрении. Нарушение движений (также известное как экстрапирамидный синдром) возникает часто с использованием антипсихотиков и может являться причиной значительного недомогания у пациентов. Поздняя дискинезия и паркинсонизм представляют два основных субтипа нарушения движения, вызванного применением антипсихотических препаратов.

В данной диссертации несколько фармакогенетических аспектов поздней дискинезии (Часть I) и паркинсонизма (Часть II), вызванных применением антипсихотических препаратов, были протестированы в двух различных этнических группах психиатрических пациентов: негроидной расы из Кюрасао (Антильские острова, Нидерланды) и представителями европейской расы из города Томска (Сибирь, Россия).

Глава 1 представляет общее введение в фармакогенетику, ознакомление с антипсихотиками и нарушениями движения. В главах 2 и 3 описаны фармакогенетические связи между полиморфизмами генов дофамина D3

Заключение

(DRD3), серотонина 2A (HTR2A), и 2C (HTR2C) рецепторов и двумя суб-синдромами поздней дискинезии у пациентов карибского и сибирского регионов, соответственно. Вышеуказанные гены являются основными целями для антипсихотиков в мозге человека. Оба исследования выявили значительные и различные связи между Ser9Gly (DRD3), -1438G>A (HTR2A), и Cys23Ser (HTR2C) полиморфизмами и суб-синдромами поздней дискинезии.

Глава 4 посвящена фармакогеническим взаимосвязям между суб-синдромами поздней дискинезии и полиморфизмами генов глутатион-S-трансфераза P1 (GSTP1), супероксид-дисмутаза (SOD2), and глутатион-пероксидаза-1 (GPX1) у представителей славянской группы пациентов. Эти гены вовлечены в защитный механизм против нервной деградации в связи с окислительным стрессом. Было установлено, что окислительный стресс является причиной патогенеза поздней дискинезии. Эта гипотеза может объяснить почему у некоторых пациентов дискинезия появляется раньше и в более сложной форме, чем у других. В результате наших исследований взаимосвязь между генетической изменчивостью в GPX1-гене и поздней дискинезией выявлена не была. Взаимосвязь между генетической изменчивостью в GSTP1- и SOD2-генами возможна. Последние данные прокладывают дорогу для дальнейшего серьезного исследования.

Глава 5 (Часть II) посвящена исследованию пациентов негроидной расы из Кюрасао. Мы исследовали взаимосвязь между несколькими полиморфизмами генов допамина D2 (DRD2), DRD3, HTR2A, а также HTR2C рецепторов и паркинсонизмом в сочетании с тремя его суб-симптомами (оцепенелость, замедленность движений и тремором). В результате данного исследования мы установили связь между -141CIns/Del (полиморфизм DRD2) и оцепенелостью, а также между Cys23Ser (полиморфизм HTR2C) и паркинсонизмом, так же как и замедленностью. Однако, исследование не доказало наличие взаимосвязи между тремором и любым из изученных полиморфизмов.

В главе 6 (Часть II), мы попытались воспроизвести в группе пациентов из Кюрасао результаты опубликованных исследований, в которых была установлена клинически и статистически значимая связь между паркинсонизмом и полиморфизмом (rs4606) в гене регуляторе G-протеина сигнализирующий-2 (RGS2), который вовлечен в межмолекулярную подачу сигналов G-протеин рецепторов (таких как HTR2A). В противовес данным, полученным в предыдущих исследованиях, мы не обнаружили доказательств наличия генетической связи между rs4606 и паркинсонизмом, так же как и любым из его суб-симптомов у группы пациентов негроидной расы. Вследствие чего, мы предполагаем, что наблюдаемый недостаток связи появился в результате использования различных антипсихотиков с различной связующей силой на серотонин 2A-рецептор.

В главе 7 мы обсудили полученные результаты и предел их применения, а также рассмотрели рекомендации для проведения дальнейших исследований.