

Фармакогенетические особенности ответа пациентов на дофаминергическую терапию при болезни Паркинсона.

Научный руководитель – Климов Евгений Александрович

Федосова Анна Сергеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра генетики, Москва, Россия

E-mail: AnnetFedosova@yandex.ru

Среди немоторных симптомов (НМС) болезни Паркинсона (БП) часто встречаются импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР). Представляет интерес роль полиморфных вариантов генов DBH, DRD2, MAOA и BDNF в развитии ИКР у пациентов с БП на фоне дофаминовой терапии [1].

Ген DBH кодирует белок, отвечающий за превращение дофамина в норэпинефрин. Замены rs141116007 и rs1611115 меняют эффективность экспрессии белка [5]. Кроме того, интерес для исследования представляет мало изученная замена rs2097629.

Ген MAOA кодирует фермент, регулирующий процесс окисления моноаминов (в том числе дофамина). Исследуемый полиморфизм длинных повторов (VNTR) в гене ассоциирован с его экспрессионной активностью, что может быть причиной проявления импульсивной агрессии [4].

Ген DRD2 кодирует рецептор дофамина, отвечающий за обратный захват дофамина из синаптической щели. В контексте данного исследования представляют интерес замена rs6275, ассоциированная с регуляцией сплайсинга мРНК, и замена rs1799732, ассоциированная с шизофренией [2].

Ген BDNF кодирует белок, регулирующий рост, дифференцировку и поддержание функционирования нейронов, что объясняет связь с развитием нейродегенеративных заболеваний. В данной работе изучались замена rs2049046, ассоциированная с мигренью, и замена rs6265, ассоциированная с разнообразными нарушениями психики [3].

Исследование проводилось на образцах ДНК пациентов с БП, длительное время получавших дофаминовую терапию, с развившимся ИКР (50) и без ИКР (36). В качестве внешнего контроля использовались данные о генотипах 365 необследованных жителей Москвы и МО. Использовался метод ПЦР-ПДРФ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ WinPeri и APSampler 3.6. Достоверными считали результаты со значением $p < 0,05$ по критерию Фишера.

В результате проведенного исследования выявлен генетический фактор риска, влияющий на развитие ИКР у пациентов с БП после длительной дофаминовой терапии, - доминантный аллель С замены rs6275 в гене DRD2. Данный результат является приоритетным, однако требует проверки на независимой выборке большего размера.

Источники и литература

- 1) De Lau L. M. L., Breteler M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease //The Lancet Neurology. – 2006. – Т.5. – №.6. – С.525-535.
- 2) Doehring A., Kirchof A., Lötsch J. Genetic diagnostics of functional variants of the human dopamine D2 receptor gene //Psychiatric genetics. – 2009. – Т.19. – №.5. – С.259-268.

- 3) Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction //Neurotrophic factors. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. – С.223-250.
- 4) Meyer-Lindenberg A. et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – Т.103. – №.16. – С.6269-6274.
- 5) Zabetian C. P. et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine β -hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus //The American Journal of Human Genetics. – 2001. – Т.68. – №.2. – С.515-522.