

Влияние гена рецептора аденозина A2AR на риск развития двигательных осложнений длительной леводопа-терапии (моторных флуктуаций и дискинезий) у пациентов с болезнью Паркинсона

Ахмадеева Г. Н.^{1,2}, Хидиятова И. М.³, Насибуллин Т. Р.³, Умутбаев С. В.²,
Галимова Р. М.², Байтимеров А. Р.⁴, Магжанов Р. В.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

² — Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева, Уфа, Российская Федерация

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, Российская Федерация

⁴ — Общество с ограниченной ответственностью «Национальный медицинский холдинг «Медстандарт», Уфа, Российская Федерация

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; леводопа; двигательные осложнения

Для цитирования:

Ахмадеева Г. Н., Хидиятова И. М., Насибуллин Т. Р., Умутбаев С. В., Галимова Р. М., Байтимеров А. Р., Магжанов Р. В. Влияние гена рецептора аденозина A2AR на риск развития двигательных осложнений длительной леводопа-терапии (моторных флуктуаций и дискинезий) у пациентов с болезнью Паркинсона. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):5–6. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-5-6>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Длительное лечение болезни Паркинсона (БП) препаратами леводопы (ЛД) часто связано с развитием двигательных осложнений — моторных флуктуаций (истощения конца дозы) и леводопа-индуцированных дискинезий (ЛИД). Различия во времени и выраженности их развитии у разных пациентов предполагают наличие сложного патогенеза, включающего в себя и генетические факторы. Доклинические исследования показали, что антагонисты аденозин-A2A-рецепторов эффективны в уменьшении выраженности двигательных симптомов БП [1]. Ген *ADORA2A* (22q11.23), кодирующий белок рецептора аденозина A2AR, экспрессируется в стриатуме и отрицательно влияет на активность рецептора дофамина D2(DRD2), являющегося основным сайтом связывания дофамина в нигростриатуме [2]. Показано, что генотипы rs2298383*CT и rs3761422*CC гена *ADORA2* связаны с развитием дискинезий при БП [3], в то же время получены и противоположные результаты [4].

Цель

Целью нашего исследования является изучения влияния гена рецептора аденозина A2AR на риск развития леводопа-индуцированных дискинезий и моторных флуктуаций у пациентов с болезнью Паркинсона.

Материалы и методы

В исследование было включено 662 пациента с ненаследственной БП и 624 условно здоровых лица из контрольной группы. У 300 пациентов с БП, принимающих препараты леводопы более 1 года, проведена оценка двигательных осложнений ЛД-терапии. Генотипирование проведено по 23 ДНК-локусам генов дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической систем, а также генов аномальной пластичности, которые могут быть факторами риска развития леводопа-индуцированных дискинезий.

Двигательные побочные эффекты ЛД-терапии выявлялись с помощью IVA (дискинезии) и IVB (флуктуации) частей шкалы MDS-UPDRS.

Анализ ассоциаций отдельных полиморфных маркеров с количественными показателями (наличие и выраженность двигательных побочных осложнений длительной ЛД-терапии) проводился с использованием многофакторного линейного регрессионного анализа (SPSS v. 22) и однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Поиск сочетаний аллелей/генотипов изученных полиморфных маркеров с ЛИД проводился с использованием метода Монте–Карло (программа APSampler). В качестве статистически значимых результатов принимали сочетания с $p < 0,05$ после применения FDR (процедура Бенджамина–Хочберга).

Результаты

По локусу rs3761422 гена *ADORA2A* проведено генотипирование у 662 пациентов с БП и у 624 индивидов контрольной группы. В выборке пациентов с БП частота аллеля *С составила 68,28 %, в контрольной группе — 66,67 %. Распределение частот генотипов в обеих выборках в соответствии с уравнением Харди–Вайнберга ($X^2 = 2,2632$; $p < 0,05$ и $X^2 = 3,0325$; $p < 0,05$).

По локусу rs 2298383 гена *ADORA2A* генотипирование проведено у 656 пациентов с БП и у 571 индивида контрольной группы. В выборке пациентов частота аллеля *Т составила 61,66 %, в контрольной группе — 62,1 %. Распределение частот генотипов в обеих выборках соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($X^2 = 0,849$; $p < 0,05$ и $X^2 = 0,0527$; $p < 0,05$, соответственно).

По распределению частот аллелей и генотипов данных локусов статистически значимых различий между выборками пациентов и контроля не выявлено ($p > 0,05$). Лекарственные дискинезии выявлены у 151 пациента с БП (50,33 %), средний балл по IVA части шкалы MDS-UPDRS составил $1,52 \pm 2,16$. Среднее время появления ЛИД после начала приёма ЛД составило $1,66 \pm 2,78$ лет. Моторные флуктуации были выявлены у 225 пациентов (75,0 %), средний балл по IVB MDS-UPDRS составил $3,0 \pm 2,79$. Средний балл по всей IV части шкалы MDS-UPDRS — $6,04 \pm 4,76$.

Проведённый нами односторонний дисперсионный анализ выявил статистически значимые результаты ассоциации полиморфного маркера rs3761422 гена *ADORA2A* с выраженностью моторных флуктуаций. Так, пациенты, гомозиготные по аллелю rs3761422*С, имели более высокие показатели по шкале IVB MDS-UPDRS по сравнению с пациентами гомозиготами по аллелю rs3761422*Т ($F = 3,831$; $p = 0,024$).

С помощью алгоритма APSampler нами выявлено 3 значимых сочетания аллелей/генотипов, ассоциированных с развитием леводопа-индуцированных дискинезий, из которых одно ассоциировано с повышенным риском их развития — rs2298383*ADORA2A*Т+rs3892097*CYP2D6*A+rs4680*COMT*A+rs1800532*TPH1*G ($P_{fdr} = 0,005$, OR = 7,41, 95 % CI = 2,15–25,63).

Многофакторный линейный регрессионный анализ, в котором в качестве предикторов мы использовали клинические данные, также показал статистически значимые результаты. Так, выраженность дискинезий по шкале IVA MDS-UPDRS коррелирует со временем появления ЛИД после начала приёма ЛД ($P = 1,1 \times 10^{-11}$, $\beta = 0,31$ 95 % CI 0,23 – 0,4) и суточной эквивалентной дозой ЛД ($p = 3,5 \times 10^{-5}$, $\beta = 0,001$ 95 % CI 0,0005 – 0,001) сочетание rs2298383*ADORA2A*Т+rs3892097*CYP2D6*A+rs4680*COMT*A+rs1800532*TPH1*G ($p = 0,005$, $\beta = 1,36$, 95 % CI = 0,42 – 2,31).

При анализе общей выраженности двигательных побочных эффектов длительной ЛД-терапии, согласно всей шкале IV MDS-UPDRS, обнаружена корреляция с общим стажем приёма препаратов ЛД ($p = 0,015$, $\beta = 0,23$, 95 % CI = 0,044–0,42), её эквивалентной дозой ($p = 0,0001$, $\beta = 0,002$, 95 % CI = 0,001 – 0,003) и скоростью развития ЛИД после начала приёма ЛД ($p = 0,004$, $\beta = 0,37$, 95 % CI = 0,12–0,61) сочетания rs2298383*ADORA2A*Т+rs3892097*CYP2D6*A+ rs4680*COMT*A+ rs1800532*TPH1*G ($p = 0,046$, $\beta = 1,59$, 95 % CI = 0,03–3,16).

Заключение

Данное исследование выявляет возможное влияние потенциально интересного гена как фактора риска развития двигательных леводопа-индуцированных осложнений.

Список литературы / References

1. Armentero MT, Levandis G, Bazzini E, et al. Adhesion molecules as potential targets for neuroprotection in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2011 Sep;43(3):663–668. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.05.017.
2. Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, et al. Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Prog Neurobiol.* 2007 Dec;83(5):277–292. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2007.05.001.
3. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Callegari-Jacques SM, et al. Is there a role for ADORA2A polymorphisms in levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients? *Pharmacogenomics.* 2015;16(6):573–582. DOI: 10.2217/pgs.15.23.
4. Ari BC, Domac FM, Kenangil GO, et al. The Influence of ADORA2A on Levodopa-Induced Dyskinesia. *Neurol India.* 2022 Mar-Apr;70(2):633–637. DOI: 10.4103/0028-3886.344646.