

# Polimorfismos no gene do receptor de dopamina D2 na doença de Parkinson

Rieck, M<sup>1</sup>; Schuh, AF<sup>2</sup>; Altmann, V<sup>1</sup>; Francisconi, C<sup>2</sup>; Monte, TL<sup>2</sup>; Rieder, CRM<sup>2</sup>; Hutz, MH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Genética Humana, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup>Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## Introdução

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais freqüente e acomete cerca 1 a 3% da população acima de 65 anos. Com a expectativa de envelhecimento da população, espera-se um aumento proporcional da prevalência desta doença. Clinicamente, a doença é caracterizada por tremor de repouso, bradicinesia e rigidez muscular. A levodopa é o principal e o melhor medicamento para o controle dos sintomas motores. Entretanto, seu uso continuado pode provocar o surgimento de fenômenos indesejados, como as flutuações motoras, alucinações e discinesias. A levodopa é um precursor da dopamina, substância que está diminuída no circuito nigroestriatal pela degeneração das células produtoras da *substantia nigra* em pacientes com Parkinson. O receptor de dopamina D<sub>2</sub> (DRD2) é reconhecido como um dos maiores sítios de ação da dopamina no sistema nigroestriatal, controlando funções relacionadas ao movimento. Os polimorfismos – 141C Ins/Del na região promotora e o Taq1A a 3' do gene são os mais estudados. O objetivo do presente trabalho é investigar a relação dos polimorfismos -141C Ins/Del e Taq1A do gene DRD2 com a resposta a levodopa em pacientes portadores de Parkinson idiopático, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS).

## Materiais e Métodos

Foram selecionados e avaliados pacientes do ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática. Foram incluídos nesse estudo apenas pacientes que possuíam 45 anos ou mais no momento do diagnóstico da doença e que tomam mais de 200mg de dose equivalente de levodopa por dia. As amostras de DNA foram extraídas pelo método de *salting out*, a partir de sangue periférico. Os polimorfismos foram amplificados pela técnica de PCR e os produtos clivados por endonucleases de restrição. Os fragmentos foram separados por eletroforese em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio.

## Resultados e Discussão

A freqüência do alelo -141C Ins foi de 88,21% (n=140 pacientes). Utilizando um modelo dominante, portadores do alelo Del, quando controlados por tempo de doença e dose equivalente do medicamento, estão influenciando na ocorrência de discinesia, uma complicação do uso crônico de levodopa (Regressão Logística, P=0,010). A freqüência do alelo Taq1 A2 foi de 73,78% (n=143 pacientes). Utilizando um modelo dominante, portadores do alelo A1 necessitam doses maiores de levodopa, quando essa variável é controlada por tempo de doença e sexo, (Regressão Linear, P=0,048). Os resultados obtidos até o momento sugerem que o gene DRD2 apresenta importante papel na farmacogenética da doença de Parkinson idiopática.

Tab1. Freqüência genotípica dos polimorfismos -141C InsDel e Taq1A do gene DRD2.

Genótipos		Nº de Pacientes	Freqüência dos Genótipos
-141C	DelDel	3	2,14%
	InsDel	27	19,29%
	InsIns	110	78,57%
	Total	140	100,0%
Taq1A	A1A1	12	8,4%
	A1A2	51	35,7%
	A2A2	80	55,9%
	Total	143	100,0%

Tab2. Regressão Logística: Discinesia controlada por tempo de doença, dose equivalente de levodopa e o polimorfismo -141C InsDel (modelo dominante).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
Tempo de doença	,343	,259	1,750	1	,186	1,409	,848	2,341
Dose Equivalente	,109	,035	9,405	1	,002	1,115	1,040	1,195
-141C DelDel+InsDel	-1,461	,566	6,665	1	,010	,232	,077	,703
Constant	-4,278	1,000	18,296	1	,000	,014		

Tab3. Regressão Linear: Dose equivalente de levodopa controlada por tempo de doença, sexo e o polimorfismo Taq1A (modelo dominante).

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta				Lower Bound	Upper Bound
Constant	18,768	2,616			7,173	,000	13,594	23,941
Tempo de doença	3,320	,610	,416		5,441	,000	2,114	4,527
Sexo	-1,641	1,013	-,125		-1,620	,107	-3,644	,361
Taq1A A1A1+A1A2	1,996	1,002	,150		1,991	,048	,014	3,978