

A. Quattrone

## Farmacogenetica della levodopa

**Riassunto** Il rapido sviluppo delle biotecnologie ha permesso, negli ultimi anni, di migliorare le conoscenze relative ai fattori che regolano la risposta individuale ai farmaci. Nel campo della malattia di Parkinson, la farmacogenetica è una disciplina in rapida evoluzione e, tra i farmaci antiparkinsoniani, la levodopa è il farmaco maggiormente studiato in termini farmacogenetici. Lo studio di varianti genetiche polimorfiche associate ad alcune variabili cliniche di risposta alla levodopa ha consentito di individuare dei fattori di suscettibilità genetica quali determinanti per la comparsa di alcune complicanze osservate in corso di trattamento a lungo termine con levodopa. In particolare, lo sviluppo di allucinazioni è stato correlato alla presenza di varianti polimorfiche presenti nei geni per l'apolipoproteina E e per i recettori dopaminergici D2 (DRD2) e D3 (DRD3). Varianti polimorfiche del gene DRD2 sono state anche associate allo sviluppo di fluttazioni motorie e di discinesie. È presumibile ritenere che, in futuro, l'individuazione di soggetti portatori di particolari profili genomici permetta l'impiego di strategie terapeutiche volte a evitare la comparsa degli effetti indesiderati da levodopa.

**Parole chiave** Malattia di Parkinson • Levodopa • Genetica • Polimorfismi

---

La modalità di risposta ai farmaci può essere estremamente

eterogenea, sia in termini di efficacia che di tossicità. Vari fattori possono spiegare la diversità individuale nel tipo di risposta e, in questi ultimi anni, molta importanza è stata data a fattori di suscettibilità genetica. Tali fattori riguardano sia la capacità individuale di metabolizzare i farmaci che la possibilità di determinare la risposta dell'organismo alle varie sostanze, agendo sullo stato dei recettori bersaglio dell'azione farmacologica. La farmacogenetica è la disciplina che si occupa di tali aspetti e comprende lo studio dei polimorfismi genici in relazione all'azione dei farmaci.

Nella malattia di Parkinson (MP), il campo applicativo della farmacogenetica è ancora limitato, anche perché, fino ad oggi, sono stati prodotti pochi studi attinenti, essenzialmente, agli effetti farmacologici della levodopa. Tuttavia, si ritiene che negli anni futuri un notevole impulso verrà dato alle ricerche in tale settore.

Per quanto riguarda lo studio dei fattori genetici in grado di modificare il metabolismo della levodopa, alcuni studi [1–3] hanno investigato un polimorfismo del gene che codifica per la catecol-O-metiltransferasi (COMT), enzima coinvolto nella degradazione della levodopa. Il polimorfismo allelico esaminato (G/A) determina delle varianti enzimatiche a bassa (LL), intermedia (HL) ed elevata (HH) attività. Tuttavia, la presenza di un determinato genotipo non è stata associata a particolari caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della levodopa [1], né all'effetto clinico conseguente alla somministrazione di levodopa associata a tolcapone, un farmaco inibitore delle COMT [2, 3]. Questi studi [1–3] hanno, quindi, escluso che il polimorfismo COMT possa avere un ruolo determinante nell'efficacia clinica della levodopa e del tolcapone.

Particolare interesse riveste lo studio dei fattori genetici associati allo sviluppo di alcuni effetti indesiderati da levodopa. Tra questi, la comparsa di allucinazioni indotte dalla levodopa in pazienti parkinsoniani non dementi è stata associata alla presenza dell'allele  $\epsilon 4$  nel gene dell'apolipoproteina E (APOE): i soggetti portatori di questo allele presentavano un rischio aumentato (OR 11.05, CI 3.24–37.67) di

---

A. Quattrone (✉)  
Clinica Neurologica, Policlinico "Mater Domini"  
Via Campanella, I-88100 Catanzaro, Italia

sviluppare questa complicanza rispetto ai soggetti non portatori [4]. Inoltre, sempre riguardo allo sviluppo di allucinazioni indotte dalla levodopa, altri studi hanno riportato associazioni significative con alcuni polimorfismi di geni che codificano per recettori dopaminergici (DRD): in particolare, è stata descritta una debole associazione nei soggetti portatori dell'allele 2 di un polimorfismo del gene *DRD3* [5] e, relativamente allo sviluppo di allucinazioni insorte tardivamente, con l'allele A del polimorfismo TaqIA del gene *DRD2* [6]. Quest'ultimo polimorfismo (TaqIA) è stato inoltre associato con lo sviluppo di fluttuazioni motorie, conseguenti al trattamento con levodopa [7].

Tra le complicanze indotte dalla levodopa, le discinesie, soprattutto le discinesie da picco-dose (DPD), rappresentano la complicanza più frequente derivante dalla terapia a lungo termine con il farmaco. Diversi fattori di rischio (sesso femminile, precoce età d'esordio della MP e durata del trattamento con levodopa) sono stati associati allo sviluppo di DPD. Tuttavia, è noto che alcuni pazienti non sviluppano DPD, anche dopo molti anni di trattamento, ed è stato postulato che fattori genetici possano contribuire alla suscettibilità individuale di presentare DPD. Recentemente, è stato dimostrato che un polimorfismo del gene che codifica per il recettore dopaminergico D2 (*DRD2*) modifica il rischio di sviluppare DPD [8]. Più in particolare, si è visto che un polimorfismo intronico del gene *DRD2*, uno *short-tandem repeat* (STR) con una ripetizione sequenziale variabile da 13 a 16 volte del dinucleotide CA, è presente più frequentemente nei soggetti non-discinetici con le varianti alleliche 13 o 14, rispetto ai soggetti discinetici. La differente frequenza allelica del polimorfismo STR tra soggetti con e senza DPD comporta una riduzione del rischio di sviluppare DPD pari al 72% [8]. Non è ancora noto se il polimorfismo STR possa avere degli effetti funzionali sulla proteina recettoriale codificata dal gene *DRD2* e come tali modificazioni recettoriali interagiscano con l'azione della levodopa sulle discinesie. Tuttavia, queste osservazioni suggeriscono che la caratterizzazione polimorfica di specifiche varianti alleliche del gene *DRD2* possa servire ad individuare soggetti a rischio di sviluppare DPD ed a utilizzare, in questi soggetti, strategie terapeutiche volte a evitarne la comparsa.

A parte gli studi di associazione tra varianti polimorfiche ed effetti farmacologici della levodopa, la farmacogenetica applicata alla MP e lo sviluppo di farmaci basati su tecnologie genomiche hanno fortemente contribuito in questi ultimi anni a ricercare nuovi approcci terapeutici nella MP. La terapia genica, ad esempio, è un'importante realtà sperimentale che si spera possa essere introdotta quanto prima nella pratica clinica del trattamento della MP. L'impiego di vettori virali, che esprimono geni codificanti enzimi coinvolti nella produzione di dopamina, ha fornito sorprendenti risultati in modelli animali di MP, non solo per quanto riguarda il miglioramento di parametri biochimici, ma soprattutto, per il miglioramento dei parametri compor-

tamentali legati alla disabilità motoria [9]. Inoltre, la terapia genica associata alla comprensione di alcuni meccanismi patogeni, ritenuti responsabili dell'avvio del processo neurodegenerativo nella MP, ha permesso lo sviluppo di innovative strategie terapeutiche neuroprotettive. È il caso, ad esempio, della recente dimostrazione che il trasferimento mediante vettori virali del gene che codifica per la decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD, enzima coinvolto nella sintesi del GABA) è in grado di indurre neuroprotezione nei neuroni dopaminergici nigro-striatali, mediante inibizione dell'attività del nucleo subtalamico che è noto essere alterata nella MP [10].

Sicuramente, negli anni futuri, la farmacogenetica rivestirà un ruolo di primaria importanza nella ricerca sperimentale e clinica sulla MP. Già adesso, lo studio dell'espressività genica con l'impiego di *microarrays* lascia intravedere scenari fino a pochi anni fa impensabili. Si ritiene, infatti, che la possibilità di comprendere la sequenza di eventi, innescati dalla somministrazione di un farmaco come la levodopa e geneticamente regolati attraverso la modulazione di segnali di traduzione, possa permettere in futuro lo sviluppo di nuovi farmaci basati sul riconoscimento di tali eventi post-trascrizionali. Tuttavia, lo sviluppo di nuove tecnologie, sempre più sofisticate, richiederà una maggiore integrazione delle conoscenze tra clinici, neuroscienziati, genetisti e bioingegneri. Solo un approccio integrato e multidisciplinare, infatti, consentirà la comprensione di quei meccanismi sottesi alla variabilità individuale nella risposta ai farmaci antiparkinsoniani e, in particolare, alla levodopa.

---

## Bibliografia

1. Lee MS, Lyoo CH, Ulmanen I et al (2001) Genotypes of catechol-O-methyltransferase and response to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 298:131-134
2. Chong DJ, Suchowersky O, Szumlanski C et al (2000) The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 23:143-148
3. Lee MS, Kim HS, Cho EK et al (2002) COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Neurology* 58:564-567
4. de la Fuente-Fernandez R, Nunez MA, Lopez E (1999) The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 22:226-230
5. Goetz CG, Burke PF, Leurgans S et al (2001) Genetic variation analysis in Parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study. *Arch Neurol* 58:2092-13
6. Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ et al (2000) Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 10:43-48

7. Wang J, Liu ZL, Chen B (2001) Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology* 56:1757–1759
8. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M et al (1999) Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology* 53:1425–1430
9. Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K et al (2002) Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. *Hum Gene Ther* 13:345–354
10. Luo J, Kaplitt M, Fitzsimons et al (2002) Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model. *Science* 298:425–429