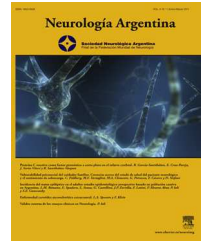




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Relación entre el polimorfismo DRD2/ANKK1 y el desarrollo de complicaciones motoras en enfermedad de Parkinson



Amin Cervantes-Arriaga^{a,c}, Mayela Rodríguez-Violante^{a,b,c,*},
Paulina González-Latapí^{a,c}, David Davila Ortiz de Montellano^{c,d},
Petra Yescas^{c,d} y Elisa Alonso-Vilatela^{c,d}

^a Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan, México D.F., México

^b Clínica de Movimientos Anormales, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan, México D.F., México

^c Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan, México D.F., México

^d Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan, México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de mayo de 2014

Aceptado el 1 de septiembre de 2014

On-line el 3 de octubre de 2014

Palabras clave:

Discinesia

Enfermedad de Parkinson

Fluctuaciones motoras

Receptor de dopamina

R E S U M E N

Introducción: Se ha indicado la existencia de factores farmacogenéticos que contribuyen al riesgo de desarrollar complicaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). La expresión de polimorfismos del gen del receptor de dopamina D2 (DRD2) se ha implicado en una mayor susceptibilidad a complicaciones derivadas del tratamiento con levodopa.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es determinar la asociación entre los polimorfismos de DRD2 en pacientes con EP y el desarrollo de complicaciones motoras secundarias al tratamiento de reemplazo dopaminérgico.

Sujetos y métodos: Se incluyó a un total de 236 pacientes con diagnóstico de EP. La presencia de discinesias o fluctuaciones motoras fue evaluada por un neurólogo especialista en movimientos anormales. Se obtuvo una muestra de sangre total para la genotipificación de los polimorfismos Taq1A y DRD2 -141C en cada paciente mediante enzimas restricción.

Resultados: El 69,5% de los sujetos resultaron heterocigotos para el polimorfismo Taq1A (A1/A2). En lo que se refiere al polimorfismo -141C, el 63,4% presentó el genotipo Ins/Ins. La presencia del polimorfismo Del/Del en -141C se asoció significativamente al desarrollo de fluctuaciones motoras ($p=0,04$).

Conclusiones: La presencia del polimorfismo Del/Del en -141C parece estar asociada al desarrollo de fluctuaciones motoras secundarias al tratamiento con levodopa en sujetos con EP.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mrodriguez@innn.edu.mx, mayelarv@gmail.com (M. Rodríguez-Violante).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.09.001>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship between DRD2/ANKK1 polymorphisms and the development of motor complications in Parkinson's disease

A B S T R A C T

Keywords:

Dyskinesia
Parkinson's disease
Motor fluctuations
Dopamine receptor

Introduction: Pharmacogenetic factors may influence the development of motor complications in subjects with Parkinson's disease. Specifically, the expression of polymorphisms of the gene for the dopamine receptor D2 (DRD2) have been implicated in a greater susceptibility for complications secondary to levodopa treatment.

Objective: The objective of this study is to determine an association between DRD2 and Taq1A polymorphisms and the presence of motor complications due to levodopa treatment.

Subjects and methods: We included 236 subjects with Parkinson's disease. The presence of motor complications was assessed by a movement disorders specialist. The genotyping of the Taq1A and DRD2 -141C polymorphisms was done using restriction enzymes.

Results: Sixty-nine percent of subjects were heterozygote (A1/A2) for the Taq1A polymorphism. In regards to the -141C polymorphism, 63.4% presented the Ins/Ins genotype. The -141C polymorphism Del/Del was significantly associated with motor fluctuations ($P=0.04$).

Conclusions: The presence of -141C Del/Del appears to be associated with the development of motor fluctuations secondary to levodopa treatment in subjects with PD.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda patología neurodegenerativa en frecuencia, superada únicamente por la enfermedad de Alzheimer¹.

A la fecha, la utilización de precursores de dopamina (levodopa) es considerada la forma de tratamiento más efectiva, con una respuesta inicial aceptable en aproximadamente el 80% de los pacientes de forma. La respuesta a levodopa disminuye gradualmente en los siguientes 2 a 5 años, y hasta un 50% de los pacientes presentarán complicaciones secundarias al tratamiento².

Estas complicaciones incluyen discinesias, síntomas psicóticos y fluctuaciones motoras³. Las fluctuaciones motoras implican una pérdida no anticipada del efecto de una dosis de levodopa, con oscilaciones en la función motora, mientras que las discinesias son un fenómeno motor, que consiste en la ejecución involuntaria de un movimiento en respuesta a la administración crónica de levodopa. La incidencia acumulada de discinesias en pacientes con EP en tratamiento con levodopa se ha reportado en aproximadamente un 40% a los 4 a 6 años⁴, mientras que la incidencia acumulada de fluctuaciones motoras es del 33,9% a 7 años⁵. Entre los factores de riesgo identificados para el desarrollo de estas complicaciones, se incluye una menor edad al inicio de los síntomas motores, al momento del diagnóstico de EP y al momento de iniciar terapia con levodopa. El predominio de síntomas rígidos-bradicinéticos al inicio de la enfermedad y una mayor dosis diaria de levodopa y de equivalentes de levodopa son otros factores de riesgo^{6,7}.

Asimismo, se ha indicado la existencia de factores farmacogenéticos que contribuyen al riesgo de desarrollar complicaciones motoras en pacientes con EP. La proteína derivada del gen del receptor de dopamina D2 (DRD2,

cromosoma 11q22-q23) es uno de los principales sitios de acción de la dopamina en el circuito nigroestriatal⁸. La expresión de polimorfismos de este gen se ha implicado en una mayor susceptibilidad a complicaciones derivadas del tratamiento con levodopa. Las variantes implicadas en la expresión de DRD2 incluyen Val₉₆Ala, Pro₃₁₀Ser, Ser₃₁₁Cys y la inserción/delección (INS/DEL) de cisteína en la posición -141 (DRD2 -141C) de la región promotora³. Otros genes estudiados incluyen DAT y CCK^{3,9}. El gen ANKK1 se encuentra adyacente a DRD2. La proteína ANKK1 altera la expresión de los genes regulados por NF- κ B, por lo que interactúa, de manera indirecta, con DRD2. Recientemente, se reconoció que el polimorfismo Taq1A (rs1800497), anteriormente considerado un polimorfismo de DRD2^{10,11}, en realidad corresponde a un polimorfismo presente en el exón 8 de ANKK1¹². Este polimorfismo ocasiona una transversión de glutamina a lisina en el residuo 713 de la proteína ANKK1 (E713K) creando 2 alelos, A1 y A2. La expresión del alelo A1, ya sea en forma heterocigota u homocigota se ha asociado a una menor densidad de receptores D2 en el estriado^{13,14}. Este alelo se encuentra en desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos de DRD2, formando haplotipos; es decir, los distintos genotipos entre ambos genes no son heredados de manera independiente uno del otro. Uno de estos polimorfismos es DRD2 -141C^{15,16}.

El objetivo del presente trabajo es determinar la asociación entre los polimorfismos de DRD2 en pacientes con EP y el desarrollo de complicaciones motoras secundarias al tratamiento de reemplazo dopaminérgico.

Sujetos y métodos

Se incluyó a un total de 236 pacientes con diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros de Reino

Unido¹⁷, atendidos en la Clínica de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en México.

La presencia de complicaciones motoras, específicamente discinesias o fluctuaciones motoras, fue evaluada por un neurólogo especialista en movimientos anormales. En el caso de las discinesias, se incluyeron aquellas que coinciden con el mayor grado de mejoría clínica (pico dosis), aquellas que se extienden durante todo el periodo de beneficio motor (onda cuadrada) y los movimientos involuntarios que aparecen antes y después del efecto terapéutico de la levodopa (difásica). Las fluctuaciones motoras se categorizaron en acortamiento de la duración del efecto de la levodopa (deterioro de fin de dosis), pérdida súbita e impredecible del efecto con recurrencia de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (on-off impredecible), demora del inicio del efecto tras la administración de la levodopa (retraso del on) y el empeoramiento transitorio al inicio del on (empeoramiento de inicio de dosis).

Se registró la información concerniente a la edad, el género del paciente, el antecedente familiar de EP, la edad en el momento del diagnóstico de EP, el síntoma predominante al inicio de la EP (rigidez, temblor o inestabilidad postural) y el lado predominantemente afectado (derecho o izquierdo). La gravedad de la enfermedad se clasificó acorde al estadio de Hoehn y Yahr (HY) en el momento de la evaluación¹⁸. Se registró la puntuación motora en la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS)¹⁹. Otras variables incluyeron la dosis diaria en miligramos de medicamento, la dosis equivalente de levodopa y el tiempo de utilización de levodopa.

Se obtuvo una muestra de sangre total para la genotipificación de los polimorfismos Taq1A y DRD2 -141C en cada paciente mediante enzimas restricción (RFLP)^{12,20,21}.

Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité local de investigación y por el comité local de ética.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva en términos de medias $\pm$ desviación estándar y porcentajes. Se utilizó la prueba de la chi al cuadrado con corrección de continuidad de Yates o la prueba exacta de Fisher (en caso de que la frecuencia esperada fuera menor de 5 en cualquier celda) para determinar la relación entre la presencia o ausencia de las complicaciones estudiadas con el genotipo de DRD2/ANKK1. Mediante un análisis bivariado, se identificaron las variables asociadas significativamente con el desarrollo de complicaciones motoras. Las variables significativas se incluyeron en un modelo de regresión logística, para determinar el impacto de las mismas en el desarrollo de complicaciones motoras. Se consideró significativo estadísticamente una $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico STATA 12 (StatCorp).

Resultados

Se incluyó a un total de 236 sujetos con diagnóstico de EP (52,5% hombres). La edad media fue de $61 \pm 13,3$ años. La duración media de la enfermedad fue de $6,6 \pm 5,6$ años, con una mediana en la escala de HY de 2 y una puntuación total media

Tabla 1 – Características del manejo terapéutico de la muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson

	Media $\pm$ DE
Uso de levodopa (%)	73,3
Dosis media de levodopa (mg)	$458 \pm 375,58$
Uso de pramipexol (%)	77,5
Dosis media de pramipexol (mg)	$0,69 \pm 0,48$
Terapia combinada (%) ^a	26,7
LEDD (mg)	$593,50 \pm 395,89$

DE: desviación estándar; LEDD: dosis diaria de equivalentes de levodopa.

^a Terapia combinada: pramipexol y levodopa.

en la MDS-UPDRS de $31,8 \pm 14,7$. El 51,3% presentó temblor como el síntoma inicial y en el 60% de los sujetos los síntomas iniciaron en el hemisferio derecho. El 16,4% contaba con un antecedente familiar de EP.

El 46,6% de los pacientes recibía levodopa en monoterapia, el 16,8% recibía únicamente pramipexol y el 26,7% recibía ambos medicamentos. La dosis media y frecuencia de los medicamentos antiparkinsonianos se muestran en la [tabla 1](#).

Genotipo

La frecuencia de los distintos genotipos de DRD2 se muestra en la [tabla 2](#). En cuanto al polimorfismo Taq1A, la mayoría de los pacientes (69,5%) resultaron heterocigotos (A1/A2). En cuanto al polimorfismo -141C, debido a una muestra insuficiente, solo fue posible obtener el genotipo para 235 sujetos. La mayoría de los pacientes (63,4%) presentó el genotipo Ins/Ins.

Fluctuaciones motoras

Un 33,1% ($n=78$) de los sujetos presentaban fluctuaciones motoras. El fenómeno de deterioro de fin de dosis fue la fluctuación motora más frecuente (76,9%). Entre los factores involucrados con el desarrollo de fluctuaciones, se identificó el uso de levodopa ($p < 0,001$), el uso de terapia combinada ($p < 0,001$) y la dosis diaria equivalente de levodopa ($p < 0,001$). No se demostró una relación con la puntuación de la MDS-UPDRS. La asociación entre las fluctuaciones motoras y el genotipo se muestra en la [tabla 3](#).

Tabla 2 – Frecuencia de polimorfismos Taq1A y -141C en la muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson

Genotipo Taq1a ($n=236$)	
A1/A1	40 (16,9%)
A2/A2	32 (13,6%)
A1/A2	164 (69,5%)
Genotipo -141C ($n=235$)	
Ins/Ins	149 (63,4%)
Del/Del	4 (1,7%)
Ins/Del	82 (34,9%)

Tabla 3 – Relación entre el genotipo y el desarrollo de complicaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson

Polimorfismo	Sin discinesia	Con discinesia	p	Sin fluctuaciones	Con fluctuaciones	p
-141C (n = 235)						
Ins/Ins	115	34	0,92	102	47	0,57
Del/Del	3	1	0,99	0	4	0,01
Ins/Del	62	20	0,92	55	27	0,92
Taq1A (n = 236)						
A1/A1	35	5	0,10	28	12	0,74
A2/A2	20	12	0,08	19	13	0,47
A1/A2	125	39	0,89	110	54	0,91

Análisis de regresión multivariada

Mediante un análisis de regresión multivariada, se estableció que el uso de levodopa ($B = 1,2$, $p < 0,001$), la dosis diaria equivalente de levodopa ($B = 0,3$, $p = 0,01$) y la el polimorfismo Del/Del de -141C ($B = -20,8$, $p = 0,04$) fueron los factores independientes asociados de manera significativa al desarrollo de fluctuaciones.

Discinesias inducidas por levodopa

Un 27,9% ($n = 66$) de los sujetos presentaban discinesias. El tipo de discinesia más frecuente fue la de pico de dosis (70,5%).

Mediante el análisis bivariado, se identificó una relación significativa con el uso de levodopa ($p < 0,001$), terapia combinada levodopa-pramipexol ($p < 0,001$) y la predominancia de síntomas motores en el hemisferio derecho ($p = 0,02$). La presencia del alelo A1 presentó una tendencia hacia la significación estadística ($p = 0,05$).

No se demostró una relación con la puntuación de la MDS-UPDRS. La asociación entre la presencia de discinesias y el genotipo se muestra en la [tabla 3](#).

Análisis de regresión multivariada

Mediante una regresión multivariada, se determinó que los factores asociados en el desarrollo de discinesias en la muestra fueron el inicio de los síntomas en hemisferio derecho ($B = -0,8$, $p = 0,01$) y el uso de levodopa ($B = 1,1$, $p = 0,03$).

Discusión

Las complicaciones motoras, en la forma de discinesias o fluctuaciones motoras, son resultado del tratamiento con terapia de remplazo dopaminérgico. Se ha descrito una frecuencia del 30% en individuos que reciben levodopa por un periodo de 5 años²². Lo anterior es consistente con la frecuencia de complicaciones motoras en relación con el tiempo de evolución encontrada en la muestra del presente estudio.

En términos generales, los factores de riesgo para el desarrollo de fluctuaciones motoras o discinesias incluyeron, como era de esperarse, el uso de levodopa, ya sea en monoterapia o politerapia, y la dosis de esta. En estudios previos se ha indicado que las discinesias se presentan inicialmente en el hemisferio que se encuentra afectado con mayor severidad, lo cual correlaciona con una pérdida dopaminérgica temprana en el estriado dorsolateral²³. El inicio de los síntomas en el

hemisferio derecho fue un factor significativo para el desarrollo de discinesias, incluso después de realizar un análisis multivariado. Esto podría deberse a la mayor proporción de sujetos con síntomas de inicio en hemisferio derecho en la muestra estudiada.

Grevle et al. describieron que los pacientes con EP que expresan el alelo A1 poseen una densidad de receptores DRD2 un 30% menor que aquellos que expresan el alelo A2²⁴. Así mismo, se ha demostrado que la expresión del alelo A1 se encuentra relacionada con un aumento en la actividad estriatal de la L-amino decarboxilasa. Esta última es la enzima que cataliza la reacción final en para la síntesis de dopamina. En cuanto a la expresión de polimorfismos de DRD2/ANKK1, se ha reportado una expresión del alelo A1 en el 21% de los sujetos con EP. No obstante, el genotipo más frecuente parece ser el A2/A2²⁴. La expresión del alelo A1 en la muestra analizada en el presente estudio fue más frecuente a lo reportado previamente en otras poblaciones. De la misma manera, el genotipo A1/A1 se identificó en un mayor número de pacientes. En contraparte, la frecuencia del genotipo heterocigoto (A1/A2) fue menor a lo esperado basado en otras series^{11,24}.

Se ha reportado una ausencia de asociación entre el polimorfismo Taq1A y el desarrollo de fluctuaciones motoras^{3,20}. En el presente estudio tampoco se demostró una relación entre la expresión del alelo A1 y el desarrollo de fluctuaciones motoras, lo cual es consistente con lo reportado por otros autores.

En lo que respecta a las discinesias, un estudio reciente en población brasileña reportó una asociación entre polimorfismos de Taq1A y el desarrollo de discinesias en sujetos con EP²⁵. En nuestra muestra de estudio, la expresión del alelo A1 del polimorfismo de DRD2/ANKK1 mostró una tendencia hacia la significación estadística. Sobre la base de lo anterior, no es posible concluir contundentemente que Taq1A no se relaciona con el desarrollo de discinesias y, probablemente, se requiera de un tamaño muestral mayor para definir esta asociación.

En relación con -141C, el polimorfismo más frecuente en la muestra estudiada fue el Ins/Ins. Existen solo un número reducido de estudios que analicen la relación que tiene el polimorfismo DRD2 -141C y las complicaciones motoras del tratamiento de la EP. Sin embargo, se ha descrito una asociación con el desarrollo de discinesia tardía secundaria al uso de antipsicóticos²⁶. El estudio en población brasileña mencionado previamente no logró demostrar una relación del polimorfismo 141C Ins/Del con el desarrollo de complicaciones motoras.

La asociación entre el polimorfismo Del/Del y la presencia de fluctuaciones motoras no han sido reportadas previamente. No obstante, debe mencionarse que aunque existió una significación estadística, el número de sujetos con dicho polimorfismo en estado homocigoto fue bajo, por lo que se debe extremar cautela en la interpretación y extrapolación de este resultado. En pacientes con esquizofrenia se ha reportado que los portadores del polimorfismo -141C Del de DRD2 muestran un tiempo de latencia mayor para alcanzar una respuesta sostenida al tratamiento antipsicótico²⁷. En el caso de la EP, es plausible la hipótesis de un efecto similar que conduzca a fluctuaciones en la respuesta motora, a pesar de tratarse de modelos antagónicos en relación con el estado dopaminérgico.

Las limitaciones del presente estudio incluyen un tamaño de muestra relativamente pequeño para un estudio con variables genéticas. Sin embargo, el número de sujetos incluidos en este estudio es comparable con otros estudios que reportan la frecuencia de los polimorfismos de DRD2/ANKK1 en la EP y su relación con las complicaciones derivadas del tratamiento con levodopa. Otra limitación es la evaluación de discinesias de manera categórica (ausencia/presencia). El uso de escalas específicas para la evaluación de discinesias en pacientes con EP es deseable para futuros estudios. Finalmente, este estudio se realizó en un centro de referencia, por lo cual los resultados aquí obtenidos podrían no ser generalizables.

Por otra parte, el conocimiento actual indica que el riesgo para el desarrollo de complicaciones es multifactorial e involucra factores clínicos y genéticos. Un estudio reciente no encontró relación entre polimorfismos de DRD2 y el tiempo de latencia del inicio de levodopa al desarrollo de discinesias; sin embargo, sí se reportó una asociación con un polimorfismo del gen del transportador de dopamina SLC6A3²⁸. Más aún, se ha reportado que ciertos polimorfismos en DRD2 parecen tener un papel protector en hombres pero no en mujeres²⁹. Al igual que en los estudios genéticos de riesgo para EP, se requieren de estudios mayores, idealmente del tipo de asociación del genoma completo, para identificar el mayor número de factores involucrados en el desarrollo de complicaciones motoras.

En conclusión, la presencia del polimorfismo Del/Del en -141C parece estar asociado al desarrollo de fluctuaciones motoras secundarias al tratamiento con levodopa en sujetos con EP. Se requiere de una muestra mayor de pacientes para confirmar dicha asociación, así como de una validación en una población independiente antes de afirmar la existencia de un papel entre la variación genética estudiada y el desarrollo de complicaciones motoras.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525-35.
2. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20:190-9.
3. Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, Gasser T, Kupsch A, Roots I, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology.* 2003;60:1750-5.
4. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16:448-58.
5. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Yescas P, Alonso-Villatela E. Fluctuaciones motoras en enfermedad de Parkinson. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50:141-6.
6. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Salmeron-Mercado M, Calleja-Castillo J, Corona T, Yescas P, et al. Incidencia y determinantes de discinesias inducidas por levodopa en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Rev Invest Clin.* 2012;64:220-6.
7. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005;20:S11-6.
8. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli D, Montesanti R, Branca D, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology.* 1999;53:1425-30.
9. Fujii C, Harada S, Ohkoshi N, Hayashi A, Yoshizawa K, Ishizuka C, et al. Association between polymorphism of the cholecystokinin gene and idiopathic Parkinson's disease. *Clin Genet.* 1999;56:394-9.
10. Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ, Forsyth J, Li T, Aitchison KJ, et al. Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* 2000;10:43-8.
11. Wang J, Liu ZL, Chen B. Association study of dopamine D2 D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology.* 2001;56:1757-9.
12. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat.* 2004;23:540-5.
13. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: Reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics.* 1997;7:479-84.
14. Ritchie T, Noble EP. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochem Res.* 2003;28:73-82.
15. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvalahti EK, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine

- receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry*. 1998;3:256-60.
16. Ishiguro H, Arinami T, Saito T, Akazawa S, Enomoto M, Mitushio H, et al. Association study between the -141C Ins/Del and TaqI A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:845-8.
 17. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-52.
 18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001;57:S11-26.
 19. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23:2129-70.
 20. Lee JY, Cho J, Lee EK, Park SS, Jeon BS. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:73-9.
 21. Liu YZ, Tang BS, Yan XX, Liu J, Ouyang DS, Nie LN, et al. Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:679-83.
 22. Sharma JC, Bachmann CG, Linazasoro G. Classifying risk factors for dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:490-7.
 23. Thanvi B, Robinson NLT. Levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease: Clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J*. 2007;83:384-8.
 24. Grevle L, Guzey C, Hadidi H, Brennersted R, Idle JR, Aasly J. Allelic association between the DRD2 TaqI A polymorphism and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15:1070-4.
 25. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Francisconi CL, Fagundes PT, Monte TL, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1701-10.
 26. Koning JP, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, et al. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219:727-36.
 27. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatr*. 2006;163:529-31.
 28. Kaplan N, Vituri A, Korczyn AD, Cohen OS, Inzelberg R, Yahalom G, et al. Sequence variants in SLC6A3 DRD2, and BDNF genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*. 2014;53:183-8.
 29. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: An exploratory study. *Arch Neurol*. 2005;62:601-5.