

Udział czynników genetycznych w etiologii ADHD. Badania populacyjne, geny układu amin katecholowych

Genetic background of ADHD: population studies, genes of the catecholamine system

Agnieszka Słopi eń¹, Monika D m i t r z a k -W ę g ł a r z^{1,2},
Filip R y b a k o w s k i¹, Andrzej R a j e w s k i¹, Joanna H a u s e r²

¹Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzi eży AM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Rajewski

²Pracownia Genetyki Psychiatrycznej AM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

Summary. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) begins in early childhood. In this article we review the studies supporting a genetic background of this disorder. ADHD occurs in 3-10% of the general population. Family studies reveal a 5 times more likely frequency of ADHD among first-degree relatives than in the general population. Monozygotic twin concordance rate for ADHD is 81%, whereas for dizygotic twins it is 29%. One of the ADHD predisposing factors is dopaminergic neurotransmission abnormality. According to other studies there is a relationship between polymorphism of dopamine transporter gene (*DAT*), dopamine receptors genes: *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*, dopamine-beta-hydroxylase gene (*DBH*) and catechol-O-methyltransferase gene (*COMT*) and ADHD. In other articles authors describe abnormalities of the serotonergic system, such as the polymorphism of the serotonin transporter gene (*5HTT/SERT*), serotonin receptors genes *5HT2A* and *5HT1B* in the development of ADHD. Another possible factor in ADHD background is the dysregulation of the adrenergic system. The most frequently studied is the connection between polymorphism of norepinephrine transporter gene (*NET*), adrenergic receptors genes: alpha 2A (*ADRA2A*), alpha 1C (*ADRA1C*), alpha 2C and monoamine oxidase A gene (*MAO-A*).

Słowa klucze: ADHD, badania populacyjne, genetyka

Key words: ADHD, population studies, genetics

Wstęp

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) pojawia się we wczesnym dzieciństwie. Charakteryzuje się zaburzeniami uwagi, nadmierną ruchliwością i impulsywnością, które ujawniają się ze zmiennym nasileniem w różnych sytuacjach społecznych. Osoby z ADHD często mają trudności szkolne, w relacjach z rówieśnikami, grozi im również zwiększone ryzyko problemów

psychiatrycznych i społecznych w dorosłości. W najnowszych badaniach podkreśla się możliwość wpływu czynników genetycznych na wystąpienie tego zespołu. Celem artykułu jest przegląd doniesień wskazujących na ich udział w etiologii ADHD.

Badania populacyjne, rodzinne, bliźniąt, dzieci adoptowanych

Rozpowszechnienie ADHD w populacji ogólnej wynosi 3–10%. Wyniki badań rodzinnych wskazują na 5-krotnie częstsze, w porównaniu z populacją ogólną, ryzyko wystąpienia ADHD wśród krewnych I stopnia. Stwierdzono także, że 32–50% krewnych pacjentów w dzieciństwie cierpiało na ADHD. U 20–40% rodziców osób chorych obserwuje się przetrwały ADHD, a u 35% rodzeństwa rozpoznaje się podobne objawy. U krewnych pacjentów częściej stwierdzane są różne zaburzenia, m.in. alkoholizm, zaburzenia zachowania, zachowania antyspołeczne, zaburzenia nastroju i lękowe oraz nadużywanie leków [1]. CHAD o wczesnym (early onset; objawy przed 18 r.ż.), a szczególnie o bardzo wczesnym początku (very early onset; objawy przed 13 r.ż.) w 60–90% przypadków współwystępuje z ADHD [2]. Dzieci rodziców z CHAD trzy razy częściej chorują na ADHD, natomiast krewni osób z ADHD dwa razy częściej na CHAD [3]. Wielu autorów podkreśla, że częstość ADHD wśród krewnych wzrasta w przypadku jednoczesnego występowania u pacjenta objawów ADHD i CHAD. Dodatkowo u krewnych pacjentów z ADHD i CHAD wzrasta częstość CHAD. U 2% krewnych pacjentów z ADHD stwierdza się zarówno ADHD, jak i CHAD. Natomiast u krewnych pacjentów z rozpoznanym ADHD i CHAD ten sam układ zaburzeń występuje w około 12%. U pacjentów z objawami ADHD w dzieciństwie wiek początku CHAD jest niższy w porównaniu z początkiem CHAD u osób bez ADHD (11 v 24 lata) [4]. Faraone i wsp. [5] uważają, że geny odpowiedzialne za oba zaburzenia są przekazywane niezależnie przez rodziców swoim dzieciom lub prawdopodobne jest zjawisko kosegregacji, czyli wspólnego, zależnego przekazywania genów powodujących ADHD i CHAD.

U bliźniąt monozygotycznych zgodność zachorowania na ADHD wynosi 81%, natomiast u bliźniąt dizygotycznych 29% [6]. W badaniach przeprowadzonych wśród rodziców adopcyjnych 6% spośród tych, których dzieci chorują na ADHD, miało podobne objawy w dzieciństwie. Dla porównania – wśród rodziców biologicznych miało je 18%. Potwierdza to związek występowania zaburzenia u biologicznego, a nie adopcyjnego, rodzica z pojawieniem się ADHD u jego dziecka.

Genetyka molekularna

Metoda genów kandydujących zakłada istnienie konkretnych genów mających znaczenie w etiologii choroby. Ocenia się w niej polimorfizm wytypowanego genu i analizuje się jego związek z chorobą. Taką analizę poszukiwania alleli predysponujących do zachorowania przeprowadza się metodą porównywania grupy badanej, którą stanowią niespokrewnione ze sobą osoby chore, z grupą kontrolną, obejmującą osoby zdrowe (ang. case-control study). W przypadku wykazania związku danego allelu genu z chorobą stwierdza się jego częstsze występowanie u chorych niż u zdrowych. W

celu uniknięcia błędu wynikającego z niejednorodności badanych populacji w analizie można wziąć pod uwagę rodziny z pominięciem grupy kontrolnej, stosując test TDT (Transmission Disequilibrium Test). W tej metodzie wykorzystuje się tzw. trios, w którego skład wchodzi pacjent oraz jego zdrowi rodzice, heterozygotyczni w zakresie badanego polimorfizmu. W teście tym określa się częstość dziedziczenia alleli danego polimorfizmu przez chore dzieci od zdrowych rodziców. Zgodnie z prawem Mendla przy braku powiązania z chorobą oba allele powinny być przekazywane potomstwu z równą częstością. Odstępstwo od teoretycznej 50% częstości dziedziczenia danego allelu świadczy o jego związku z chorobą. Metoda ta nie daje wyników fałszywie pozytywnych i powinna być stosowana do zweryfikowania badań typu case-control. Badania biochemiczne i farmakologiczne wskazują na związek ADHD z zaburzeniami układu dopaminergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego. Mechanizm działania większości leków stosowanych w ADHD opiera się na ich wpływie na wymienione układy. Dlatego badaniom podlegają geny kodujące enzymy syntetyzujące lub rozkładające odpowiednie neuroprzekazniki oraz geny kodujące ich transportery i receptory.

Geny układu amin katecholowych

Gen transportera dopaminy (*DAT*)

Zaburzenia neurotransmisji w układzie dopaminergicznym są uważane za jeden z czynników predysponujących do wystąpienia ADHD. Polimorfizm transportera dopaminy stał się przedmiotem zainteresowania badań nad etiologią ADHD, gdy stwierdzono, że u 70% dzieci z ADHD leczonych lekami psychostymulującymi (inhibitory transportera dopaminy) wykazano szybką poprawę kliniczną [7]. Najczęściej badany polimorfizm jest zlokalizowany w nie ulegającym translacji regionie 3' genu transportera dopaminy i charakteryzuje się zmienną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR). Powtarzalny motyw jest zbudowany z 40 par zasad. Wśród osób rasy kaukaskiej fragment ten powtarza się 3–11 razy. W swoim najnowszym doniesieniu Chen i wsp. [8] potwierdzili rolę powyższego polimorfizmu genu *DAT* w ADHD. Przeprowadzone przez nich badania zostały wykonane metodą TDT (Transmission Disequilibrium Test). Badacze stwierdzili znacząco częstsze przekazywanie allelu z 10 powtórzeniami przez heterozygotycznych rodziców choremu potomstwu. Natomiast Smith i wsp. [9] badali grupę 105 pacjentów z ADHD i nie opisali istotnej statystycznie różnicy w występowaniu allelu z 10 powtórzeniami pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Badania ostatnich lat sugerują funkcjonalne znaczenie polimorfizmu VNTR genu *DAT*. W badaniach nad ludzkim DNA [10] wykazano, że allel z 10 powtórzeniami zwiększa ekspresję genu, co przekłada się na wyższy poziom transportera dopaminy w mózgu. Opierając się na tych założeniach, Kirley i wsp. [11] przedstawili wyniki badań dotyczące asocjacji między polimorfizmem VNTR genu *DAT* i odpowiedzią na leczenie metylofenidatem w grupie 119 dzieci z ADHD. Na podstawie uzyskanych wyników badacze postulują, że posiadanie wariantu z 10 powtórzeniami jest u tych osób związane ze wzrostem aktywności transportera dopaminy, co w konsekwencji wpływa na kliniczną odpowiedź na leczenie.

Geny receptorów dopaminy

(DRD2 i DRD3)

Znacznie mniej opublikowano doniesień dotyczących roli genów *DRD2* i *DRD3*, kodujących odpowiednio receptor dopaminy D_2 i D_3 , w ADHD. We wcześniejszych badaniach nad asocjacją genu *DRD2* z ADHD nie uzyskano pozytywnych wyników, jednak analizie poddawano polimorfizmy zlokalizowane w jego rejonach nie kodujących [12, 13]. Todd i wsp. [14] podjęli się poszukiwania polimorfizmów w regionach kodujących mających znaczenie funkcjonalne dla podatności na ADHD. Nie znaleziono zmienności genetycznej w sekwencji kodującej genu *DRD2*, mogącej stanowić wariant kandydujący wpływający na podatność na ADHD. Badany dotychczas w ADHD polimorfizm genu *DRD3* dotyczy kodonu 9 w pierwszym egzonie. Zamiana nukleotydu w kodonie 9 prowadzi do zastąpienia seryny (Ser) glicyną (Gly) w N-końcowej domenie receptora. U osób o genotypie Gly/Gly, mających wariant białka zawierający glicynę w miejscu seryny, receptor wykazuje większe powinowactwo do dopaminy w porównaniu z osobami o genotypie Ser/Ser i o genotypie Ser/Gly [15]. Badania grupy 39 trio (pacjent i jego rodzice) przeprowadzone przez zespół Muglii i wsp. [16] nie wykazały preferencyjnej transmisji żadnego z badanych alleli.

DRD4

Wielu badaczy wskazało na związek polimorfizmu genu *DRD4* z ADHD. Jednym z badanych polimorfizmów genu jest polimorfizm typu VNTR w egzonie 3, o powtarzalnym motywie długości 48 pz (zaobserwowano allele o 2–11 powtórzeniach tego motywu) w rejonie kodującym trzecią pętlę cytoplazmatyczną. Z różnorodnością alleliczną polimorfizmu *DRD4* wiążą się różne właściwości farmakologiczne receptora [17]. Pierwsze doniesienia o pozytywnej asocjacji wymienionego polimorfizmu dotyczą wymiarów temperamentu i charakteru (zapotrzebowanie na stymulację, ang. novelty seeking – NS, i impulsywność – I) [18, 19]. Część badaczy podkreśla, że wymiary osobowości korelują z ADHD, dlatego podjęto badania asocjacyjne z polimorfizmem genu *DRD4*. W literaturze odnajdujemy wiele doniesień stwierdzających asocjację pomiędzy allelem z 7 powtórzeniami a ADHD. Mill i wsp. [20] przeprowadzili wielośrodkowe badania u 1037 dzieci z ADHD, które nie potwierdziły wcześniejszych doniesień. Badacze ci, opierając się na wynikach Okuyamy i wsp. [21], wnioskuje, że wpływ *DRD4* na nadpobudliwość jest nie tylko wynikiem polimorfizmu VNTR w egzonie 3, ale również funkcjonalnego polimorfizmu promotora *DRD4*. Polimorfizm genu *DRD4*, który polega na substytucji -521C/T w rejonie promotora, ma charakter funkcjonalny, gdyż allel C charakteryzuje się mniejszą aktywnością transkrypcyjną. Podobnie brak asocjacji z polimorfizmem VNTR w egzonie 3 wykazał Mc Cracken i wsp. [22]. Smith i wsp. [9] w badaniach przeprowadzonych metodą TDT opublikowali jedynie trend w przekazywaniu allelu z 7 powtórzeniami przez heterozygotycznych rodziców chorym dzieciom, jednak bez istotności statystycznej, co potwierdza fakt małego efektu działania polimorfizmu w podatności na ADHD. Mill i wsp. [23] przeprowadzili analizę asocjacji 5 polimorfizmów genu *DRD4* (duplikacji 120 par zasad

w promotorze, SNP -616 C/G, -521 C/T, powtórzenia poli-G w intronie pierwszym oraz VNTR 48 par zasad w egzonie 3). Analizując wymienione polimorfizmy z osobna nie stwierdzili asocjacji żadnego z nich na poziomie istotności statystycznej. Interesująca okazała się jednak analiza haplotypów. Haplotyp to związek dwóch lub więcej alleli różnych genów znajdujących się w odmiennych loci na tym samym chromosomie, które są dziedziczone razem na skutek nierównowagi sprzężeń (linkage disequilibrium). Zwykle związek ten jest nieprzypadkowy, a dany haplotyp występuje w danej populacji częściej niż to wynika z częstości danego allelu z osobna. W wyżej opisanym badaniu haplotyp składający się z allelu 2 duplikacji 120 par zasad, allelu -616C oraz allelu -512C wykazał związek ze zwiększoną podatnością na ADHD.

DRD5

Duże powinowactwo dopaminy do receptora D_5 (5 do 10 razy większe niż do D_1) sugeruje, że receptor ten może odgrywać istotną rolę w utrzymaniu homeostazy układu dopaminergicznego. Hawi i wsp. [24] w swoich badaniach poddali analizie trzy mikrosatelitarne markery oraz polimorfizm polegający na substytucji C1481T w 3' UTR. Zaobserwowali istotną statystycznie asocjację allelu 1481C z ADHD. Również w analizowanych haplotypach obserwowali preferencyjną transmisję allelu C. Przedstawione badania sugerują silne zaangażowanie *DRD5* w ADHD. W niezależnych badaniach Kustanovich i wsp. [25] poddali analizie polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń, wyróżniając trzy allele o długości 136, 146, 148 par zasad. W analizie TDT allel 148 par zasad był najczęściej przekazywany choremu potomstwu. Podobne wyniki uzyskał we wcześniejszych badaniach Daly i wsp. [26].

Gen β -hydroksylazy dopaminy (*DBH*)

Badania ostatnich lat w dziedzinie farmakologii, biochemii i neuropsychologii sugerują istnienie zaburzeń układu noradrenergicznego u osób z ADHD. *DBH* jest ważnym genem kandydującym w badaniach asocjacyjnych w ADHD, ze względu na bezpośrednie działanie na stężenie dopaminy i noradrenaliny. Najczęściej badany polimorfizm *DBH* dotyczy intronu 5, w którym znajduje się miejsce restrykcyjne dla enzymu TaqI. Wpływ polimorfizmu Taq I na poziom DBH nie jest do końca poznany. *DBH* TaqI polimorfizm był analizowany przez Daly'ego i wsp. [26] w grupie dzieci z ADHD i ich zdrowych rodziców. Wykorzystali oni metodę TDT i stwierdzili preferencyjną transmisję allelu ulegającego trawieniu (A2) w ADHD. Jeszcze istotniejsze wyniki uzyskali w przypadku rodzin, gdzie przynajmniej u jednego z rodziców retrospektywnie zdiagnozowano ADHD. Roman i wsp. [27] w swoich badaniach potwierdzili wcześniejsze wyniki Daly'ego i wsp. Preferencyjna transmisja była obserwowana nawet, gdy z grupy badanej wyłączono dzieci z nadpobudliwością i impulsywnością. Silna asocjacja allelu A2 została potwierdzona częstszą transmisją nawet w rodzinach bez rodzinnej historii choroby, co potwierdza udział genu *DBH* w podatności na ADHD. Z kolei Smith i wsp. [9] stwierdzili znacząco częstsze występowanie allelu A1 w grupie osób chorych w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Stwierdzili też 33% wzrost ryzyka zachorowania na ADHD w przypadku obecności allelu A1 polimorfizmu *DBH* TaqI.

Gen katecholo-O-metylotransferazy (*COMT*)

Lachman i wsp. [28] opisali polimorfizm genu *COMT*, który wpływa na zmianę jego aktywności. Polimorfizm ten polega na występowaniu guaniny lub adeniny w 158 kodonie (a w przypadku formy nie związanej z błoną – w kodonie 108). Jest to substytucja o charakterze funkcjonalnym, która na poziomie białka objawia się zastąpieniem aminokwasu waliny (Val) metioniną (Met). Allel *COMT* Val 158 odpowiada za wysoką aktywność enzymu, natomiast allel Met 158 za obniżoną aktywność *COMT* [29]. Vandenberg i wsp. [30] opisali związek genotypu Val/Val warunkującego wysoką aktywność enzymu z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, co może stanowić czynnik ryzyka dla ADHD. Wykazano również związek polimorfizmu Val 158 Met genu *COMT* z wymiarami osobowości [31]. W najnowszych badaniach, prowadzonych metodą TDT, w grupie osób z ADHD, Qian i wsp. [32] nie uzyskali pozytywnej asocjacji z badanym polimorfizmem. Dopiero w podgrupie chłopców z ADHD zaobserwowano preferencyjną transmisję allelu Met warunkującego niższą aktywność enzymu. Nie stwierdzono natomiast różnicy w częstości występowania genotypów i alleli między grupą badaną a grupą kontrolną. W podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć allel Val występował częściej wśród dziewcząt z ADHD w porównaniu z grupą kontrolną. Różnicy w występowaniu alleli nie zaobserwowano pomiędzy grupą chłopców a kontrolną. Porównując grupę chłopców i dziewcząt z ADHD stwierdzono częstsze występowanie allelu Val w grupie dziewcząt, z kolei nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami kontrolnymi dziewcząt i chłopców. Przedstawione wyniki nie wskazują na bezpośredni związek polimorfizmu genu *COMT* z ADHD, ale potwierdzają jego występowanie w podgrupie dziewcząt. Wskazuje to, że różnica płci odgrywa istotną rolę w genetycznej predyspozycji i ekspresji w przypadku ADHD.

Gen transportera noradrenaliny (*NET*)

W kolejnych pracach wskazuje się na udział zaburzeń układu noradrenergicznego w etiologii ADHD. Hipotezę popiera działanie nowych leków stosowanych w leczeniu ADHD. Hamują one transporter noradrenaliny (ale także serotoniny i dopaminy), np. tamoksetyna. Barr i wsp. [33] nie wykazali związku genu *NET1* transportera noradrenaliny, z ADHD. De Luca i wsp. [34] badali polimorfizm typu RFLP (substytucja G/A w intronie 9) rozpoznawany za pomocą enzymu MnlI. Przedstawione dane nie potwierdzają roli tego polimorfizmu w ADHD. Również McEvoy i wsp. [35] we wcześniej opublikowanej pracy wskazują na brak asocjacji genu *NET1* z ADHD. Przyczynę negatywnych wyników badacze upatrują w heterogennej etiologii genetycznej ADHD, w której gen *NET* może odgrywać odmienną rolę w predyspozycji do wystąpienia choroby w różnych populacjach etnicznych.

Gen receptora adrenergicznego alfa 2A (*ADRA2A*)

Gen kodujący receptor adrenergiczny alfa 2A (*ADRA2A*) zlokalizowany jest na chromosomie 10q23–25. Badany polimorfizm dotyczy rejonu promotorowego

i związany jest z transwersją C/G w pozycji -1291 [36]. Pierwsza opublikowana przez Comings i wsp. [37] praca wskazywała na asocjację ADHD z allelem m (mającym miejsce restrykcyjne dla MspI). W niezależnych badaniach autorzy [38, 39], wykorzystując metodę TDT, nie potwierdzili związku żadnego z alleli badanego polimorfizmu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ADHD. Pomimo że przedstawione badania dotyczyły tego samego polimorfizmu, różnice metod nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Negatywne wyniki ostatnich dwóch doniesień można wyjaśnić małym wpływem badanego polimorfizmu na wystąpienie ADHD, dlatego jego efekt może być trudny do wykrycia w zbyt małej grupie badanych osób. Wskazuje się też na związek ADHD z polimorfizmem genów receptorów adrenergicznych alfa 1C (*ADRA1C*) oraz alfa 2C (*ADRA2C*) [38, 40, 41].

Gen monoaminooksydazy A (*MAO-A*)

Niektórzy autorzy postulują znaczenie genu *MAO-A* w pojawieniu się objawów ADHD. Brunner [42] opisał mutację nonsensowną w genie *MAO-A*, która jest związana z impulsywnym i agresywnym zachowaniem u chłopców. Jednym z badanych polimorfizmów genu *MAO-A* jest sekwencja 30 par zasad powtórzona 2 do 5 razy w rejonie promotora. Wykazano związek pomiędzy liczbą powtórzeń a wydajnością transkrypcyjną genu. Allele z 2 i 3 kopiami podlegają transkrypcji z mniejszą wydajnością [43]. Udowodniono związek alleli o niższej aktywności z impulsywnością i zachowaniami agresywnymi [44]. Manor i wsp. [45] obserwowali preferencyjne przekazywanie alleli długich (4 i 5 powtórzeń) przez heterozygotyczne matki chorym dzieciom. W innych badaniach zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania alleli pomiędzy grupą badaną a kontrolną. W grupie osób chorych przeważały allele długie. Lawson i wsp. [46] badali haplotyp składający się z wyżej opisanego polimorfizmu VNTR genu *MAO-A* oraz substytucji T941G. Zarówno w badaniach z udziałem grupy kontrolnej, jak i analizie TDT, żaden z alleli polimorfizmu T941C nie występował znacząco częściej w grupie badanej. Nie obserwowano też preferencji przekazywania któregośkolwiek z nich. W analizie polimorfizmu VNTR uzyskano wyniki sprzeczne z przedstawionymi przez Manor i wsp. [45].

Gen białka presynaptycznego SNAP-25 (*SNAP-25*)

Wielu autorów podkreśla znaczenie genu białka presynaptycznego *SNAP-25* w powstawaniu objawów ADHD. Białko to bierze udział w wydzielaniu katecholamin, a jego wysoka ekspresja jest specyficzna dla komórek nerwowych. Wspólnie z syntaksyną i VAMP-synaptobrewiną tworzy kompleks, który wpływa na fuzję pęcherzyków zawierających neurotransmitter z błoną presynaptyczną. Gen białka *SNAP-25* jest zlokalizowany na chromosomie 20p11.2. Zmiany w poziomie ekspresji genu *SNAP-25* mogą być przyczyną zmian poziomu uwalniania neurotransmitterów [47]. Stąd mutacje w tym genie mogą wpływać na poziom tego białka i funkcjonowanie synapsy oraz magazynowanie neuroprzebieżników. Mill i wsp. [48] zidentyfikowali tetranukleotydowy polimorfizm (ATTT)_n VNTR zlokalizowany pomiędzy 5' UTR – re-

gionem nie podlegającym translacji – a pierwszym ulegającym transkrypcji egzonom. Badacze wyróżnili allele 1–7. Zaobserwowali bliską istotności różnicę w występowaniu allelu 2, który znacznie częściej identyfikowano w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną. Może to świadczyć o jego protekcyjnej roli. Natomiast allel 5 może być allelem ryzyka, ponieważ znacznie częściej występował w grupie osób chorych na ADHD w porównaniu z grupą kontrolną. Podlegał on preferencyjnemu przekazywaniu przez rodziców chorym dzieciom. Brophy i wsp. [49] badali dwa polimorfizmy typu SNP (single nucleotide polymorphism) genu *SNAP-25*, zlokalizowane odpowiednio w pozycji T1065G (rozpoznawany za pomocą enzymu restrykcyjnego MnlI) i T1069C (rozpoznawany za pomocą enzymu restrykcyjnego DdeI). Stosując metodę TDT zaobserwowano znaczący wzrost transmisji allelu 1 polimorfizmu DdeI. Również w analizie transmisji ojcowskiej i matczynej tylko allel 1 polimorfizmu DdeI częściej podlegał przekazywaniu przez ojca choremu dziecku. W pozostałych przypadkach nie obserwowano znaczących różnic. Nie zaobserwowano też preferencji w przekazywaniu któregośkolwiek z badanych haplotypów. We wcześniejszych badaniach Barr i wsp. [50] opisywali wzrost transmisji, na granicy istotności statystycznej, allelu 2 DdeI. Badane polimorfizmy są zlokalizowane w 3'UTR (regionie nie ulegającym translacji), co powoduje, że nie wpływają one na trzeciorzędową strukturę lub ekspresję białka SNAP-25, niemniej mogą być związane z innym niezidentyfikowanym polimorfizmem w regionie kodującym lub promotorowym. Uważa się, że gen *SNAP-25* może odgrywać także rolę w presynaptycznej regulacji synaptogenezy.

Jednym z największych wyzwań w badaniach nad genetycznymi uwarunkowaniami zaburzeń psychicznych jest zdefiniowanie trafnego fenotypu schorzenia. W części drugiej artykułu przedstawimy między innymi próby określenia endofenotypu ADHD.

**Участие наследственных факторов в этиологии синдрома
повышенной возбудимости (ADHD): исследование популяции,
гены системы катехоловых аминов**

Содержание

Синдром повышенной возбудимости (Attention Deficit Hyperactivity Disorder ADHD) начинается в детском возрасте. В статье представлен литературный обзор сообщений, указывающих на участие наследственных факторов и его этиологии. Распространение ADHD в общей популяции равняется 3–10%. Результаты семейных исследований указывают на 5-кратно более частое появление в сравнении с общей популяцией, риск появления ADHD среди родственников I степени родства пациента. У монозиготных близнецов согласность заболевания ADHD равняется 81%, тогда как у дизиготных близнецов – 29%. Подтверждена связь появления этого нарушения у биологического, а не адаптационного родителя больного ребенка. Нарушения нейротрансмиссии в допминоэргической системы составляют один из факторов, влияющих на появление ADHD. Авторы считают, что существует связь полиморфизма гена транспорта допамина (DAT) генов рецепторов допамина: DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, а также генов бэта-гидроксилазы допамина (DBH) и катехоло-0-метилтрансферазы (COMT) с появлением ADHD. В многих сообщениях подчеркивается также значение нарушений серотониноэргической системы в развитии ADHD, в том числе полиморфизма гена транспортера серотонина (5HTT / SERT), генов рецепторов серотонина 5HT 2A и 5HT1B. В очередных работах указывается на

участие нарушений норадренаргической системы в этиологии ADHD. Наиболее часто исследуется связь ADHD с полиморфизмом гена транспортера норадреналина (NET), генов адренэргических рецепторов: альфа-2A (ADR A24), альфа-1C (ADRA1C и альфа 2C, а также гена моноаминоксидазы А (MAO-A), с лицами, занимающимися терапией больных психической булимией для улучшения диагностики и лечения этой болезни.

Anteil der genetischen Faktoren in der Ätiologie von ADHS: Populationsstudien, Genen des Katecholaminsystems

Zusammenfassung

Aufmerksamkeit - Defizit - Hyperaktivität - Störung (ADHS; attention - deficit - hyperactivity - disorder, ADHD) beginnt in früher Kindheit. Der Artikel bespricht die Literaturmeldungen, die auf einen Anteil der genetischen Faktoren in ihrer Ätiologie zeigen. Die Verbreitung der ADHS in der allgemeinen Population beträgt 3 - 10%. Die Ergebnisse der Familienuntersuchungen zeigen auf ein 5-mal häufigeres Risiko für die ADHS unter den Verwandten des ersten Grades eines Patienten im Vergleich mit der allgemeinen Polulation. Bei den monozygotischen Zwillingen beträgt die Übereinstimmung bei der Erkrankung an ADHS 81%, dagegen bei dizygotischen Zwillingen 29%. Man bestätigte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Störung beim biologischen Elternteil des kranken Kindes und nicht beim adoptiven. Die Störungen der Neurotransmission im dopaminergen System bilden einen der Faktoren, der zum Auftreten der ADHS prädisponiert. Die Autoren sind der Meinung, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus des Gens der Dopamintransporters (DAT), der Genen der Dopaminrezeptoren:DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, und auch der Genen β -Hydroxylase der Dopamin (DBH) und Katecholo-O-Metylotransferase (COMT) mit dem Auftreten der ADHS gibt. In vielen Meldungen betont man auch die Bedeutung der Störungen des serotoninergen Systems in der Entwicklung der ADHS, darunter Polymorphismus des Gens der Serotonintransporters (5HTT/SERT), Genen der Serotoninrezeptoren 5HT2A und 5HT1B. In den folgenden Arbeiten weist man auf die Beteiligung der Unrichtigkeiten des noradrenergen Systems in der Ätiologie der ADHS hin. Am häufigsten wird die Verbindung der ADHS mit dem Polymorphismus des Gens der Noradrenalintransporters (NET), mit den Genen der adrenergen Rezeptoren untersucht: alfa 2A (ADR2A), alfa 1C (ADRA1C) und alfa 2C und des Gens der Monoaminoxidase A (MAO-A).

Le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie d'ADHD

Résumé

Le syndrome d'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) commence au début de l'enfance. Cet article présente la revue des recherches analysant le rôle des facteurs génétiques dans son étiologie. La fréquence d'apparition de ce syndrome – 3–10% de la population en général. Les examens des familles des enfants avec ce syndrome démontrent que le risque d'ADHD augmente 5 fois chez les parents du premier degré en comparaison avec la population en général. Chez les jumeaux monozygotiques le risque de ce syndrome – 81%, chez les jumeaux dizygotiques – 29%. Les recherches en question confirment la corrélation génétique de ce trouble chez les parents et chez les enfants biologiques. Des troubles de la neurotransmission dans le système dopaminergique constituent un des facteurs les plus importants de la prédisposition à l'ADHD. Les auteurs trouvent qu'il existe une corrélation du polymorphisme du gène transporteur de dopamine (DAT), des récepteurs de dopamine: DRD2, DRD3, DRD4, DRD5 et des gènes: beta-hydroxylase de dopamine (DBH), catechol-O-methyltransferase (COMT) et la manifestation d'ADHD. Plusieurs recherches soulignent aussi le rôle des troubles du système sérotoninergique, y compris le polymorphisme du gène transporteur (5HTT/SERT),

des gènes récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{1B} dans le développement d'ADHD. Les autres recherches accentuent l'importance des troubles du système noradrénergique dans l'étiologie d'ADHD. On analyse le plus souvent la corrélation d'ADHD avec le polymorphisme de gène transporteur de noradrénaline (NET), des gènes récepteurs adrénergiques: alpha 2A (ADRA2A), alpha 1C (ADRA1C), alpha 2C et du gène monoamine oxydase A (MAO-A).

Piśmiennictwo

1. Doyle AE, Faraone SV, DuPre EP, Biederman J. *Separating attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in girls: a familial risk analysis*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(10): 1666–1672.
2. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. *Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder?* Biol. Psychiatry 2000; 48: 458–466.
3. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T. *Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype?* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1997; 36: 1378–1387; discussion: 1387–1390.
4. Faraone SV, Biederman J, Mick E, Doyle AE, Wilens T, Spencer T i in. *A family study of psychiatric comorbidity in girls and boys with attention deficit hyperactivity disorder*. Biol. Psychiatry 2001; 50: 586–592.
5. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. *The genetics of pediatric-onset bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2003; 53: 970–977.
6. Sherman DK, Iacono WG, McGue MK. *Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1997; 36(6): 745–753.
7. Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. *Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Pharmacogen. 2002; 12(6): 497–499.
8. Chen CK, Chen SL, Mill J, Huang YS, Lin SK, Curran S, Purcell S, Sham P, Asherson P. *The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample*. Mol. Psychiatry 2003; 8(4): 393–396.
9. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, Navia BA. *Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study*. Am. J. Med. Genet. 2003; 119B(1): 77–85.
10. Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. *The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression*. Pharmacogen. J. 2001; 1(2): 152–156.
11. Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I, McCarron M, O'Donnell D, Fitzgerald M, Gill M. *Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD*. Am. J. Med. Genet. 2003; 121B: 50–54.
12. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, MacMurray JP, Dietz G, Muhleman D. *Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes – DRD2, D beta H, and DAT1*. Am. J. Med. Genet. 1996; 67(3): 264–288.
13. Rowe DC, van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Gilson M, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. *The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder*. Mol. Psychiatry 1999; 4(6): 580–586.
14. Todd RD, Lobos EA. *Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes: preliminary report of a research strategy*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114(1): 34–41.

15. Lundstrom K, Turpin MP. *Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996; 225(3): 1068–1072.
16. Muglia P, Jain U, Kennedy JL. *A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder*. Behav. Brain. Res. 2002; 130(1–2): 91–95.
17. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, van Tol HH. *Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants*. J. Neurochem. 1995; 65(3): 1157–1165.
18. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. *Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking*. Nat. Genet. 1996; 12(1): 78–80.
19. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. *Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking*. Nat. Genet. 1996; 12(1): 81–84.
20. Mill JS, Caspi A, McClay J, Sugden K, Purcell S, Asherson P, Craig I, McGuffin P, Braithwaite A, Poulton R, Moffitt TE. *The dopamine D4 receptor and the hyperactivity phenotype: a developmental-epidemiological study*. Mol. Psychiatry 2002; 7(4): 383–391.
21. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. *Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait*. Mol. Psychiatry 2000; 5(1): 64–69.
22. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del’Homme M, Cantor RM, Liu A, Nelson SF. *Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Mol. Psychiatry 2000; 5(5): 531–536.
23. Mill J, Fisher N, Curran S, Richards S, Taylor E, Asherson P. *Polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder*. Neurorep. 2003; 14(11): 1463–1466.
24. Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhage F, Nothen M, Greenwood T, Kelsoe J, Fitzgerald M, Gill M. *Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci*. Mol. Psychiatry 2003; 8(3): 299–308.
25. Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. *Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5*. Mol. Psychiatry 2003; online publication.
26. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. *Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children*. Mol. Psychiatry 1999; 4(2): 192–196.
27. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. *Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114(2): 154–158.
28. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. *Association between catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder*. Am. J. Psychiatry 1998; 155(6): 835–837.
29. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandless F, Kumugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. *Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder*. Mol. Psychiatr. 1998; 3: 342–345.
30. Vandenbergh DJ, Rodriguez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. *High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers*. Am. J. Med. Genet. 1997; 74: 439–442.

31. Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. *Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol-O-methyltransferase (COMT)*. Mol. Psychiatry 2000; 5(1): 96–100.
32. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S, Faraone SV. *Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism*. Am. J. Med. Genet. 2003; 118B(1): 103–109.
33. Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, Ickowicz A, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. *The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114(3): 255–259.
34. De Luca V, Muglia P, Jain U, Kennedy JL. *No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene Mnull polymorphism and adult ADHD*. Am. J. Med. Genet. 2004; 124B(1): 38–40.
35. McEvoy B, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. *No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114(6): 665–666.
36. Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F. *MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene*. Clin. Genet. 1997; 51(2): 129–130.
37. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP. *Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects*. Clin. Genet. 1999; 55(3): 160–172.
38. Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, Barr CL. *Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families*. Am. J. Med. Genet. 2001; 105(2): 159–162.
39. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. *Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder?* Am. J. Med. Genet. 2003; 120B(1): 116–120.
40. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R, McGuffin P, O'Donovan M, Owen M, Ollier W, Worthington J, Thapar A. *Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study*. Am. J. Med. Genet. 2001; 105(5): 464–470.
41. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. *Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes*. Clin. Genet. 2000; 57(3): 178–196.
42. Brunner HG. *MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association*. Ciba Found. Symp. 1996; 194: 155–64; discussion 164–167.
43. Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. *Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder*. Hum. Mol. Genet. 1999; 8(4): 621–624.
44. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. *A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity*. Psychiatry Res. 2000; 95(1): 9–23.
45. Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP. *Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA)*. Mol. Psychiatry 2002; 7(6): 626–632.

46. Lawson DC, Turic D, Langley K, Pay HM, Govan CF, Norton N, Hamshere ML, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. *Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder*. Am. J. Med. Genet. 2003; 116B(1): 84–89.
47. Wilson MC. *Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder*. Neurosc. Biobehav. Rev. 2000; 24(1): 51–57.
48. Mill J, Curran S, Kent L, Gould A, Hockett L, Richards S, Taylor E, Asherson P. *Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114(3): 269–271.
49. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. *Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population*. Mol. Psychiatry 2002; 7(8): 913–917.
50. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. *Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder*. Mol. Psychiatry 2000; 5(4): 405–409.

Otrzymano: 21.04.2004

Zrecenzowano: 21.03.2005

Przyjęto do druku: 5.09.2005

Adres: Agnieszka Słopień

60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33