

Udział czynników genetycznych w etiologii ADHD. Geny układu serotonergicznego, pozostałe geny kandydujące, endofenotyp

Genetic background of ADHD: genes of the serotonergic system, other candidate genes, endophenotype

Agnieszka Słopi eń¹, Monika D m i t r z a k - W ę g l 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

¹ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Rajewski

² Pracownia Genetyki Psychiatrycznej AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

Summary. Recent studies have shown that in the aetiology of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) genetic factors may be of importance. Biochemical and pharmacological studies reveal a connection between abnormalities of dopaminergic, adrenergic and serotonergic system and ADHD. Therefore genes for enzymes synthesizing or degrading proper neurotransmitters, genes for adequate transporters and receptors and genes for other substances, which altered the level of neurotransmitters, are studied. Many authors describe the connection between ADHD development and the synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) gene. This protein plays a role in catecholamine secretion. Its higher expression is specific for neurones. *SNAP-25* gene mutation may change this protein level, function of synapse and neurotransmitters storage. Acetylcholine receptor alpha4 subunit gene stimulation increases the dopamine level. Therefore this receptor gene may be important in the aetiology of ADHD studies. Other possible factors in ADHD background are substance influence on brain maturation, including N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism (*GRIN2A*) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene. One of the greatest challenges in studying the genetic basis of psychiatric disorders is to find appropriate ways to define the relevant endophenotype. ADHD often coexists with other psychiatric disorders, including specific developmental disorders, conduct disorders, obsessive-compulsive disorder and early onset of bipolar disorder.

Słowa klucze: ADHD, genetyka, endofenotyp

Key words: ADHD, genetics, endophenotype

Wstęp

Badania biochemiczne i farmakologiczne wskazują na związek ADHD z zaburzeniami układu dopaminergicznego, noradrenergicznego (przedstawione w I części

artykułu) i serotonergicznego. Dlatego badaniom podlegają geny kodujące enzymy syntetyzujące lub rozkładające odpowiednie neuroprzekaźniki oraz geny kodujące ich transportery i receptory, a także inne substancje wpływające na ich poziom. Zainteresowanie badaczy wzbudzają też czynniki wpływające na dojrzewanie ośrodkowego układu nerwowego oraz choroby współwystępujące z ADHD. W badaniach nad genetycznymi uwarunkowaniami zaburzeń psychicznych coraz większe znaczenie przykłada się do trafnego zdefiniowania fenotypu jednostki chorobowej. Celem artykułu jest przegląd doniesień wskazujących na udział czynników genetycznych w etiologii ADHD u ludzi.

Geny układu serotonergicznego

Gen transportera serotoniny (*5HTT/SERT*)

W wielu badaniach podkreśla się znaczenie nieprawidłowości układu serotonergicznego w rozwoju ADHD. Najintensywniej prowadzono badania związane z genem transportera serotoniny. Dotychczas opisano trzy polimorfizmy związane z ADHD. Heils i wsp. [1] zidentyfikowali polimorfizm PCR-VNTR w rejonie promotorowym (*5HTTLPR*) genu *5HTT* – dotyczy on fragmentu o wielkości 44pz. Insercja/delecja w rejonie *5HTTLPR* powoduje powstanie dwóch alleli: krótkiego S i długiego L, które zmieniają aktywność promotora. Wariant S jest związany z niższą aktywnością transkrypcyjną genu *5HTT* i ze słabszym wychwytem serotoniny. Seeger i wsp. [2] w badaniach z udziałem grupy kontrolnej wykazali asocjację allelu L z ADHD, natomiast Manor i wsp. [3] w swoich badaniach stwierdzili występowanie istotnie częściej genotypu S/S w grupie osób chorych niż w grupie kontrolnej. Polimorfizm typu VNTR w intronie drugim związany jest z występowaniem trzech alleli składających się z 9, 10 lub 12 powtórzeń [4]. Polimorfizm ten również wpływa na ekspresję transportera serotoniny. Battersby i wsp. [5] zidentyfikowali polimorfizm SNP G/T w regionie 3' nie ulegającym transkrypcji, który znajduje się przypuszczalnie na obszarze sygnału poliadenylacji. Pomimo że funkcjonalne znaczenie tego polimorfizmu nie jest znane, wydaje się możliwe, że zaburzenia poliadenylacji mogą interferować ze stabilnością mRNA w trakcie jego transportu do cytoplazmy. Kent i wsp. [6] powtórzyli wcześniejsze badania wymienionych trzech polimorfizmów w ADHD. Wykazali jedynie trend, nie osiągający istotności statystycznej, w przekazywaniu allelu L polimorfizmu promotora, preferencyjną transmisję allelu T polimorfizmu 3' UTR, natomiast polimorfizm VNTR w intronie nie różnił się preferencyjnym przekazywaniem żadnego z alleli. Dwa spośród trzech haplotypów wykazały znaczącą statystycznie transmisję i składały się z allelu L promotora/allelu T 3' UTR oraz allelu z 10 powtórzeniami VNTR intronu/allelu T 3' UTR. Z kolei Langley i wsp. [7] nie potwierdzili związku ADHD z polimorfizmem insercja/delecja 44pz w promotorze i z polimorfizmem VNTR w intronie drugim.

Geny receptorów serotoniny

5HT2A 5HT1B

Większość najnowszych doniesień dotyczy polimorfizmu genów *5HT2A* i *5HT1B* kodujących odpowiednie receptory serotoniny. W egzonie 1 genu kodującego receptor

5HT2A stwierdzono polimorfizm polegający na substytucji cytozyny tyminą w 102 pozycji. Polimorfizm T102C nie powoduje zmian w sekwencji aminokwasowej białka, niemniej zmiana ta związana jest z procesem translacji i dlatego dochodzi do zmiany ekspresji receptora. Li i wsp. [8] wykazali częstsze występowanie genotypu T102T w grupie kontrolnej aniżeli w grupie osób chorych z ADHD. Natomiast preferencyjnej transmisji podlegał allel C102. Wynika z tego, że genotyp T102T jest czynnikiem protekcyjnym, a allel C jest genem predysponującym do choroby. Zoroglu i wsp. [9] nie potwierdzili powyższej asocjacji. Hawi i wsp. [10] badali inny polimorfizm, polegający na substytucji His452Tyr na poziomie białka i wykazali preferencyjną transmisję allelu 452His. Ten sam zespół badał też polimorfizm *5HT1B* polegający na substytucji C/G w pozycji 861. Zaobserwowano preferencyjną transmisję allelu 861G. Wyniki te potwierdzili w niezależnych badaniach Quist i wsp. [11]. Podkreśla się też rolę genów receptorów serotoniny *HTR2A* i *HTR1DA* w ADHD [3, 12].

Pozostałe geny kandydujące

Gen antagonisty receptora interleukiny 1 (*IL-1Ra*)

Interleukina 1 moduluje aktywność monoaminergiczną, która jest różna w poszczególnych neuronach dopaminergicznych. Dlatego Segman i wsp. [13] badali rolę polimorfizmu VNTR genu antagonisty receptora interleukiny 1 (*IL-1Ra*) u dzieci z ADHD i ich rodziców. Wykazano zwiększone przekazywanie allelu z 4 powtórzeniami, co wiąże się z podwyższeniem ryzyka wystąpienia ADHD. Natomiast allel z 2 powtórzeniami podlegał obniżonej transmisji, co może mieć związek z jego protekcyjnym charakterem. Wyniki te wskazują na możliwość związku ADHD z polimorfizmem VNTR genu *IL-1Ra*. Ponadto wykryto korelację allelu z 2 powtórzeniami z wyższym poziomem *IL-1Ra* [14]. Oznacza to, że prawdopodobnie badany polimorfizm ma znaczenie funkcjonalne lub znajduje się w pobliżu regionu o znaczeniu funkcjonalnym.

Gen receptora acetylocholinowego alfa 4 (*CHRNA4*)

Stymulacja receptora acetylocholinowego alfa 4 powoduje wzrost poziomu dopaminy. Stąd gen kodujący ten receptor wydaje się interesujący w badaniach nad etiologią ADHD. Kent i wsp. [15] wykazali związek ADHD z polimorfizmem typu RFLP w intronie genu *CHRNA4*, rozpoznawany za pomocą enzymu CfoI. Comings i wsp. [16] uzyskali tylko nieznaczną asocjację z dwunukleotydowym polimorfizmem typu VNTR w pierwszym intronie. Todd i wsp. [17] poszukiwali możliwych mutacji w genie *CHRNA4* w sekwencji kodującej i połączeniach egzon–intron. Istotną statystycznie asocjację uzyskano tylko w przypadku ampliconu 2, w którym odkryto trzy polimorfizmy typu SNP: SNP1-C/T, SNP2-A/G, SNP3-A/G. W badaniach poszczególnych alleli istotny statystycznie związek stwierdzono dla allelu G SNP-3. Badano również haplotypy, wykorzystując metodę TDT. Haplotyp składający się z alleli CGA był przekazany choremu potomstwu tylko w 4 na 20 przypadków, co może oznaczać, że ma on znaczenie protekcyjne.

W kolejnych doniesieniach autorzy zwracają uwagę na rolę genów biorących udział w dojrzewaniu ośrodkowego układu nerwowego w etiologii ADHD.

Gen receptora N-metyl-D-asparagianu (*GRIN2A*)

Receptor NMDA (N-metyl-D-asparagian) jest zlokalizowany w błonach komórkowych neuronów i uczestniczy w przekazywaniu sygnałów między komórkami nerwowymi oraz reguluje powstawanie nowych szlaków neuronalnych. Stwierdzono też, że uczestniczy w procesach pamięciowych poprzez udział w transmisji synaptycznej, migracji neuronalnej, formowaniu synapsy, stabilności i plastyczności neuronów. W związku z tym gen *GRIN2A* kodujący receptor NMDA stanowi ważny gen kandydujący w chorobach neuropsychologicznych. W najnowszych badaniach Turic i wsp. [18] posługując się metodą LD uzyskali najsilniejsze sprzężenie ADHD z locus na chromosomie 16p13. W tym miejscu zlokalizowany jest właśnie gen *GRIN2A*. Autorzy postulują, że zmienność genetyczna w obrębie tego genu może konferować ze wzrostem ryzyka zachorowania na ADHD oraz wskazują potrzebę wykonania badań replikacyjnych w zakresie asocjacji polimorfizmów genu *GRIN2A* z ADHD.

Na możliwość związku ADHD z polimorfizmem genu kodującego BDNF (brain-derived neurotrophic factor) zwraca uwagę Tsai [19]. BDNF jest członkiem rodziny białkowej neurotrofin. Wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, cholinergicznych i serotonergicznych, jest ważnym czynnikiem rozwoju kory czołowej i hipokampu. Wywiera wpływ na proliferację komórek nerwowych i plastyczność synaptyczną oraz bierze udział w procesach uczenia się i pamięci. Autor przedstawił kilka dowodów, na podstawie których można wysunąć hipotezę, że BDNF odgrywa rolę w patogenezie ADHD. Po pierwsze, leki psychostymulujące stosowane w ADHD mogą powodować wzrost mRNA BDNF i immunoreaktywności BDNF w ciele migdałowatym oraz jądrze przykomorowym podwzgórza. Również leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny mogą zwiększać poziom BDNF w ośrodkowym układzie nerwowym. W kolejnych badaniach prowadzonych na zwierzętach wykryto, że wyeliminowanie z mózgu BDNF powoduje nadmierną reaktywność zwierząt na czynniki stresujące. Dodatkowo występuje u nich cieńsza kora mózgu i zaburzenia mielinizacji. Te odkrycia korelują z badaniami neuroobrazowymi (MRI) przeprowadzonymi u osób z ADHD, u których wykazano o około 5% mniejszą objętość mózgu, w porównaniu z grupą kontrolną, oraz możliwość ośrodkowej demielinizacji. Wykazano też, że ADHD często współwystępuje z zaburzeniami nastroju, w których coraz częściej podkreśla się rolę BDNF.

Znaczenie w pojawieniu się objawów ADHD ma także sprzężenie z genem *GABRB3* receptora GABA_A, ale również z kompleksem zgodności tkankowej (allelelem genu *C4B* i allelelem *B1* genu *DR*) oraz genem 2,3-dioksygenazy tryptofanowej [13, 16].

Endofenotyp ADHD

Tradycyjne nozologiczne kryteria zaburzeń psychicznych, przedstawione w DSM-IV i ICD-10, są niewystarczające do opisanie osób będących nosicielami genów warunkujących podatność na odpowiednią jednostkę chorobową, i tych, które ich nie

mają. Z uwagi na znaczne zróżnicowanie dotyczące obrazu i przebiegu chorób psychicznych, do analiz genetycznych należy włączać jak najbardziej jednorodną grupę pacjentów. Korzystne okazało się wyodrębnienie tzw. endofenotypów, pozwalających na analizę genetyczną w miarę homogenicznej grupy. Endofenotyp jest biologicznym markerem związanym z chorobą, dziedzicznym i występującym częściej u zdrowych krewnych osób chorych niż w populacji ogólnej [20]. Takim endofenotypem mogą być zaburzenia neurofizjologiczne, endokrynologiczne, biochemiczne, neuropsychologiczne – zaburzenia funkcji poznawczych. W ostatnich badaniach dużą uwagę zwraca się na wykorzystanie endofenotypów, jest to bowiem cecha mniej złożona, związana z mniejszą liczbą genów, a więc z prostszą analizą [21, 22]. Wyniki badań wykorzystujących endofenotyp wskazują, że składające się na niego zaburzenia są niezależne od epizodu chorobowego, stwierdzane są już we wczesnym etapie rozwoju choroby i utrzymują się, podobnie nasilone, w okresie remisji.

Wielu badaczy podkreśla, że deficyt w hamowaniu odpowiedzi stanowi centralne zaburzenie w ADHD, które prowadzi do wtórnych nieprawidłowości neuropsychologicznych. Slaats-Willemse i wsp. [23] badali, czy nieprawidłowe hamowanie odpowiedzi może stanowić poznawczy endofenotyp ADHD. Opierali się na wcześniejszych doniesieniach, wskazujących, że pacjenci z ADHD, w których rodzinie występował krewni chorzy na ADHD, popełniali znacznie więcej błędów w zadaniach mierzących hamowanie odpowiedzi niż osoby z ADHD, u których nie było rodzinnej historii tej choroby. Badali oni rodziny, w których przynajmniej dwoje dzieci chorowało na ADHD (lub jedno dziecko i rodzic) oraz w których pacjenci mieli zdrowe rodzeństwo. Stwierdzili, że zdrowe rodzeństwo osób z ADHD ma podobne deficyty w hamowaniu odpowiedzi. To sugeruje, że podtyp oparty na pomiarze hamowania odpowiedzi może pomóc zidentyfikować genetyczną podatność na wystąpienie ADHD. Osoby mające ją mogą mieć pewne poznawcze deficyty, przy braku objawów behawioralnych tego schorzenia. W badaniach asocjacyjnych z użyciem baterii testów neuropsychologicznych (testu zmienności uwagi, ang. Test of Variables of Attention – TOVA) badacze wykazali związek genotypu 10/10 z deficytem uwagi [24]. Chłopcy z genotypem 10/10 popełniali znacząco mniej błędów w teście, co sugeruje wpływ genotypu transportera dopaminy na deficyt uwagi mierzony za pomocą TOVA. W innym badaniu stwierdzono, że polimorfizm promotora genu monoaminooksydazy A jest związany z nieprawidłowym wykonaniem testu ciągłości uwagi [25]. Langley i wsp. [26] stwierdzili natomiast, że allel z 7 powtórzeniami genu *DRD4* wydaje się związany z nieodpowiednim, impulsywnym wykonywaniem przez osoby z ADHD niektórych testów neuropsychologicznych. Według autorów nie można tego wytłumaczyć tylko ciężkością zaburzenia. Polimorfizm genu *SNAP25* może być związany z różnicami w wykonywaniu zadań mierzących uwagę wykonawczą [27]. Sonuga-Barke [28] podaje, że prawdopodobne jest istnienie dwóch neuropsychologicznych podtypów ADHD, różniących się aktywnością rozmaitych części układu dopaminergicznego. W pierwszym z nich występują zaburzenia myślenia i działania wynikające ze słabej kontroli hamowania (związane z mezkortykalnymi odgałęzieniami układu dopaminergicznego w korze przedczołowej), w drugim – problemy motywacyjne z opóźnieniem awersji i znaczną impulsywnością (związane z mezolimbicznymi odgałęzieniami

układu dopaminergicznego). Według niego rolę w powstawaniu opisanych zaburzeń odgrywają geny receptorów D1, D2 i D4 oraz transportera dopaminy DAT.

Schorzenia współwystępujące

ADHD często współwystępuje ze specyficznymi zaburzeniami rozwoju i umiejętności szkolnych. Dlatego podkreśla się prawdopodobieństwo lokalizacji wspólnych dla nich i ADHD markerów w regionie 6p [29]. Często opisuje się go równocześnie z innymi schorzeniami, w tym zaburzeniami zachowania, opozycyjno-buntowniczymi, lękowymi, epizodami depresyjnymi, zespołem natręctw, nadużywaniem substancji psychoaktywnych, nikotynizmem, zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym o wczesnym początku, specyficznymi zaburzeniami rozwoju mowy (gen prawdopodobnie zlokalizowany na chromosomie 7q), tikami. ADHD stwierdzano też w zespole delecji 22q11 – CATCH 22 (wady serca, nieprawidłowa budowa twarzy, aplazja grasicy, rozszczep podniebienia, hypokalcemia, nieprawidłowości chromosomu 22), we wrodzonym niedokonanym podziale przodomózgowia (HPE) z mutacją Sonic Hedgehog w regionie 7q36, w neurofibromatozie typu I, zespole Tourette'a i uogólnionego braku odpowiedzi tkanek na hormon tarczycy (GTHR, spowodowany mutacjami genu kodującego receptor hormonu tarczycy) [30–34].

ADHD jest złożonym wieloczynnikowym zaburzeniem. Nadal stosunkowo niewiele wiadomo na temat wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych. Wiedza o genetycznym uwarunkowaniu ADHD pomocna jest w zrozumieniu etiologii zaburzenia i wyznacza nowe możliwości oddziaływania klinicznego. W projektowaniu przyszłych badań, których celem miałyby być odkrycie genów biorących udział w rozwoju ADHD, należy uwzględnić wiele czynników klinicznych oraz mierzących wymiary tego schorzenia. Obecnie największy nacisk kładzie się na zdefiniowanie trafnego endofenotypu ADHD, który prawdopodobnie ściślej związany jest z leżącymi u podłoża tej choroby czynnikami genetycznymi niż fenotyp behawioralny opisywany przez tradycyjne systemy klasyfikacyjne.

Uzyskane przez różnych badaczy niejednoznaczne wyniki badań asocjacyjnych są naszym zdaniem związane ze zbyt małą liczebnością grup objętych analizą, z zastosowaniem odmiennych kryteriów diagnostycznych do rozpoznawania chorób i zaburzeń psychicznych, oraz brakiem oceny stanu psychicznego osób z grupy kontrolnej. Należy również brać pod uwagę efekt stratyfikacji, polegający na występowaniu z różną częstością alleli poszczególnych polimorfizmów w różnych populacjach. Stosowanie różnych metod statystycznych oraz brak potwierdzenia wyników badań metodą TDT, wykluczającą grupę kontrolną, mogą wpływać na odmienne wyniki badań. Wymagane jest również przeprowadzenie wielośrodkowych badań o charakterze metaanalizy.

Участие наследственных факторов в этиологии синдрома повышенной возбудимости (ADHD): гены серотонинэргической системы, остальные кандидатские гены, эндофенотип

Содержание

В последних научных исследованиях подчеркивается возможность участия наследственных факторов в этиологии ADHD. Биохимические и фармакологические

исследования указывают на связь нарушений допаминэргической, норадренэргической и серотонинэргической систем с ADHD. Поэтому исследования относятся также и к генам, кодирующим синтезирующие энзимы или раскладывающие соответственные нейротрансмиттеры, а также кодирующие гены, их проводники и рецепторы, а кроме того, к иным субстанциям, влияющим на их содержание. Многие авторы подчеркивают значение гена пресинаптического белка SN AP-25 в продукции симптомов ADHD. Этот белок принимает участие в выделении катехоламинов, а его высокая экспрессия специфична для нервных клеток. Мутации генов 5 NAP-25 могут влиять на содержание белка и функционирование синапсов, а также накопление нейротрансмиттеров. Стимуляция ацетилхолинового рецептора альфа-4 приводит к росту содержания допамина. Поэтому, кодирующий этот рецептор ген, по-видимому, может быть довольно интересным в исследованиях этиологии ADHD. Исследования проводятся также над факторами, влияющими на созревание центральной нервной системы и нарушения, сосуществующие с ADHD, в том числе и ген рецептора N-метилоаспаргиновой кислоты (GRIN 2A) и BDNF. Одним из важных факторов в исследованиях над наследственными обусловливаниями психических нарушений является определение точного эндотипа заболевания. ADHD часто сопровождается специфическими нарушениями развития и школьных способностей. К ним также относятся нарушения развития речи, нарушения поведения типа оппозиционно-агрессивного, а также могут иметь место фобические состояния, депрессивные эпизоды, синдромы навязчивости, тики. Опасным симптомом могут быть аффективные нарушения двухполюсного типа с ранним началом.

Задачей предложенной статьи был литературный обзор современных сообщений, указывающих на участие наследственных факторов в этиологии ADHD.

Anteil der genetischen Faktoren in der Ätiologie der ADHS

Zusammenfassung

Das Ziel des Artikels ist die Literaturübersicht zum Anteil der genetischen Faktoren an der Ätiologie der ADHS.

In den neuesten Studien betont man die Möglichkeit der Beteiligung der genetischen Faktoren an der Ätiologie der ADHS. Die biochemischen und pharmakologischen Studien zeigen auf einen Zusammenhang der Störungen des dopaminergen, noradrenergen und serotoninergen Systems mit der ADHS. Deshalb untersucht man die Gene, die die synthetisierenden Enzyme kodieren oder entsprechende Neurotransmitter zerlegen, und die Gene, die ihre Transporter und Rezeptoren kodieren, auch andere Substanzen, die auf ihren Spiegel einen Einfluss haben. Viele Autoren betonen die Bedeutung des Gens des presynaptischen Proteins SNAP-25 in der Entstehung der ADHS - Symptome. Dieses Protein nimmt an der Katecholaminsekretion teil, und seine hohe Expression ist für die Nervenzellen charakteristisch. Die Genmutationen SNAP - 25 können auf den Proteinspiegel und die Funktionsweise der Synapse und Neurotransmitterspeicher einen Einfluss haben. Das Stimulieren des Acetylcholinrezeptors $\alpha 4$ verursacht die Steigerung des Dopaminspiegels. Deshalb scheint das diesen Rezeptor kodierende Gen bei den Studien an der Ätiologie von ADHS interessant zu sein. Das Interesse der Forscher erwecken auch die Faktoren, die das Reifen des ZNS beeinflussen und die Erkrankungen, die die ADHS begleiten, darunter das Gen des Rezeptors der N-Metyloasparaginsäure (GRIN2A) und BDNF. Eine der größten Herausforderungen bei den Studien an den genetischen Bedingungen der psychischen Störungen ist das Definieren eines treffenden Endophenotyps der Erkrankung. ADHS tritt oft mit eigentümlichen Störungen in der Entwicklung und Schulfähigkeiten auf, besonderen Störungen in der Sprachentwicklung, auch Verhaltensstörungen, widerstand - rebellischen Störungen, Angst, Depressionsepisoden, Anankasmus, Tics, zweipoligen affektiven Störungen mit frühem

Anfangsstadium. Das Ziel des Artikels ist die Übersicht der Meldungen zur Beteiligung der genetischen Faktoren in der Ätiologie der ADHS.

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

Résumé

Les recherches les plus récentes soulignent le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie d'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Les examens biochimiques et pharmacologiques indiquent l'existence de la corrélation des troubles des systèmes: dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique avec l'ADHD donc on analyse avant tout les gènes codant les enzymes synthétisant ou décomposant les propres neurotransmetteurs, les gènes codant leurs transporteurs et leurs récepteurs ainsi que d'autres substances influant sur leur niveau. Plusieurs auteurs accentuent l'importance du gène de la protéine synaptosomale SNAP-25 dans le développement d'ADHD. Cette protéine influe sur la sécrétion des catecholamines et son expression très élevée est spécifique pour les neurones. Les mutations de SNAP-25 peuvent influencer sur le niveau des protéines, sur le fonctionnement de synapse ainsi que sur le stockage des neurotransmetteurs. La stimulation du récepteur d'acétylcholine alpha 4 cause l'accroît du niveau de dopamine et c'est pourquoi le gène codant ce récepteur est très intéressant dans l'étiologie d'ADHD. On s'intéresse aussi aux facteurs influant sur la maturité du central système nerveux et aux troubles coexistant avec l'ADHD, y compris le gène du récepteur GRIN2A et BDNF. La définition juste d'endophenotype de ce trouble reste la tâche difficile à remplir dans les recherches sur les facteurs génétiques dans l'étiologie d'ADHD. Ce trouble coexiste souvent avec d'autres troubles spécifiques du développement, troubles du parler, du comportement, troubles anxieux, obsessifs-compulsifs, affectifs bipolaires. Cet article vise à donner une revue des recherches analysant le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie d'ADHD.

Piśmiennictwo

1. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*. J. Neurochem. 1996; 66(6): 2621–2624.
2. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. *Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders*. Mol. Psychiatry 2001; 6(2): 235–238.
3. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M. *Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder*. Am. J. Med. Genet. 2001; 105: 91–95.
4. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Smith CA. *Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression*. Lancet 1996; 347(9003):731–733.
5. Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DH, Shen S, Muqit MM, Muir WJ, Teague P, Goodwin GM, Harmar AJ. *Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene*. J. Neurochem. 1999; 72(4): 1384–1388.
6. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, Craddock N. *Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis*. Mol. Psychiatry 2002; 7(8): 908–912.
7. Langley KL, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. *No evidence of association of two 5HT transporter*

- gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder*. Psychiatr. Genet. 2003; 13(2): 107–110.
8. Li J, Wang Y, Qian Q, Wang B, Zhou R. *Association of 5-HT(2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children* Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002; 82(17):1173–1176.
 9. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. *No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population*. Neuropsychobiol. 2003; 47(1): 17–20.
 10. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, Asherson P, Curran S, Gould A, Richards S, Lawson D, Pay H, Turic D, Langley K, Owen M, O'Donovan M, Thapar A, Fitzgerald M, Gill M. *Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample*. Mol. Psychiatry 2002; 7(7): 718–725.
 11. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. *The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder*. Mol. Psychiatry 2003; 8(1): 98–102.
 12. Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M. *Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism*. Neurosc. Lett. 2002; 319(3): 133–136.
 13. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, Darvasi A, Levy S, Goltser T, Weizman A, Galili-Weisstub E. *Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder*. Mol Psychiatry 2002; 7(1): 72–74.
 14. Hurme M, Santtila S. *IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes*. Eur. J. Immunol. 1998; 28(8): 2598–2602.
 15. Kent L, Middle F, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M, Feehan C, Craddock N. *Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder*. Psychiatr. Genet. 2001; 11(1): 37–40.
 16. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Chiu F, Wang E, Farwell K, Darakjy S, Baker R, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. *Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder*. Clin. Genet. 2000; 58(1): 31–40.
 17. Todd RD, Lobos EA, Sun LW, Neuman RJ. *Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems*. Mol. Psychiatry 2003; 8(1): 103–108.
 18. Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, Williams N, Van Den Bree M, Craddock N, Kent L, Owen M, O'Donovan M, Thapar A. *Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD*. Mol. Psychiatry 2004; 9(2): 169–173.
 19. Tsai SJ. *Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis*. Med. Hypoth. 2003; 60(6): 849–851.
 20. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls DMallet J. *Psychiatric genetics: search for phenotypes*. Trends Neurosc. 1998; 21: 102–105.
 21. Gottesman, IIShields J: *Genetic theorizing and schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 1973; 122: 15–30.
 22. Gottesman, IIGould TD. *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 636–645.
 23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. *Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2003; 42(10): 1242–1248.

24. Oh KS, Shin DW, Oh GT, Noh KS. *Dopamine transporter genotype influences the attention deficit in Korean boys with ADHD*. Yonsei Med. J. 2003; 44(5): 787–792.
25. 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.
26. Langley KL, Marshall L, Van der Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, Thapar A. *Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(1): 133–138.
27. Fossella J, Sommer T, Fan J, Pfaff D, Posner MI. *Synaptogenesis and heritable aspects of executive attention*. MRDD Res. Rev. 2003; 9: 178–183.
28. Sonuga-Barke EJS. *Psychological heterogeneity in AD/HD – a dual pathway model of behaviour and cognition*. Behav. Brain Res. 2002; 130: 29–36.
29. Willcutt EG, Pennington BF, Smith SD, Cardon LR, Gayan J, Knopik VS, Olson RK, DeFries JC. *Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Am. J. Med. Gen. 2002; 114: 260–268.
30. Smalley S. *Behavioral genetics 97. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder*. Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 1276–1282.
31. Comings DE. *Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders*. Ann. NY Acad. Sc. 2001; 93: 50–83.
32. Heussler HS, Suri M, Young ID, Muenke M. *Extreme variability of expression of a Sonic Hedgehog mutation: attention difficulties and holoprosencephaly*. Arch. Dis. Child. 2002; 86(4): 293–296.
33. Koth CW, Cutting LE, Denckla MB. *The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder*. Neuropsychol. Dev. Cogn. Sect. C. Child. Neuropsychol. 2000; 6(3): 185–194.
34. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. *Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects*. Dev. Med. Child. Neurol. 2002; 44(1): 44–50.

Otrzymano: 21.04.2004
Zrecenzowano: 21.03.2005
Przyjęto do druku: 5.05.2005

Adres: Agnieszka Słopeń
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33