

FARMAKOGENETIKA ADHD

původní práce

Radek Ptáček¹
Hana Kuželová^{1,2}
Milan Macek jr.²

¹Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kontaktní adresa:

PhDr. et PhDr. Radek Ptáček, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 00 Praha 2
e-mail: ptacek@neuro.cz

Podpořeno MZOFNM2005.

SOUHRN

Ptáček R, Kuželová H, Macek M jr.
Farmakogenetika ADHD

Genetická podstata ADHD je v současné době velmi studovaným tématem. Ačkoli jsou známy základní kandidátní geny a jejich varianty, které se podílejí na rozvoji této poruchy, poznatky jsou spíše teoretické, dosud bez významnějšího přínosu pro klinickou praxi. Významnou úlohu by tyto nálezy mohly sehrát v oblasti farmakogenetiky. Predikce odpovědi na léčbu by usnadnila výběr a plánování léčby pacientům s ADHD, a tím zajistila cílenou kauzální farmakoterapii.

Klíčová slova: ADHD, farmakogenetika, stimulancia, genetické varianty.

SUMMARY

Ptáček R, Kuželová H, Macek M jr.
Pharmacogenetics of ADHD

Genetical foundations of ADHD are being studied extensively. Although candidate genes and their polymorphisms contributing to the development of the disorder are known. Practical applications are still missing. Pharmacogenetics represent of possible practical application with strong clinical value. Possibility to predict and plan case sensitive application of medication would be very useful in the practice. The article gives basic overview of actual findings in the area of pharmacogenetics of ADHD.

Key words: ADHD, pharmacogenetics, stimulancia, genetic polymorphism.

ÚVOD

ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) je porucha, která se vyznačuje nadměrnou aktivitou, nepozorností a impulzivitou. Porucha se projevuje v průběhu vývoje dítěte v podobě nedostatků v oblasti kognitivních a percepčně-motorických funkcí, v oblasti regulace afektů a emotivity a také v sociálním přizpůsobení.

ADHD je modelovou poruchou pro interakci mezi faktory genetickými, neurobiologickými a zevními epigenetickými. Na vzniku poruchy se dle dosavadních studií podílí řada genů. Mezi hlavní kandidátní geny patří zejména geny dopaminergního, noradrenergního, serotoninergního

ho a GABAergního systému. Nejdůležitější kandidátní geny jsou dopaminergní geny pro dopaminový transporter (DAT) a dopaminové receptory (*DRD1*, *DRD4*, *DRD5*) a monoaminoxidázu A (*MAO-A*). Výzkum se v současné době zaměřuje zejména na geny *DRD4*, *DAT*, *DRD5*, *DBH*, *5HTT*, *HTR1B*, *SNAP25*, *DRD2*, *DRD3*, *MAO*, *ADR2A*, *GABA A3* a *GABA B3*.⁵

Při léčbě ADHD se uplatňují farmakologické i nefarmakologické postupy. Farmakoterapií první volby jsou stimulancia, nejčastěji metylfenidát a amfetamin. Stimulancia inhibují transport dopaminu (presynaptický uptake

dopaminu), což vede ke zvýšení dopaminu na synaptické štěrbině. Pozitivní účinky stimulací u dětí s hyperkinetickým syndromem dokládá řada studií, dle kterých je účinnost v různé míře zaznamenána až u 70 % dětí a adolescentů s ADHD.

I přes tuto skutečnost existuje poměrně vysoká variabilita v odpovědi na léčbu, v optimálním dávkování a rychlosti nástupu účinku. Dále nejsou konsistentně stanoveny postupy, které by předpověděly reakci na léčbu a stanovily optimální dávkování. Plánování léčby je tak často určeno pouze empiricky a na základě klinických zkušeností lékaře.

Variabilita v odpovědi na léčbu je s vysokou pravděpodobností způsobena právě genetickými faktory, které jsou předmětem prvních farmakogenetických studií u ADHD, které ovšem zatím přinášejí značně nekonzistentní výsledky. V České republice takový výzkum zatím nebyl uskutečněn.

Principem farmakogenetiky je studium kandidátních genů, vztah specifických genetických variant, které ovlivňují metabolismus léčiv za účasti enzymů, receptorů a transportérů, a citlivosti k nepříznivým účinkům medicace nebo nedostatečné odpovědi na léčbu. Studie kandidátních genů u ADHD potvrdily řadu genetických variant podílejících se na rozvoji této poruchy. O tom, jak se pak tyto varianty podílejí na odpovědi na léčbu, je však zatím zjištěno velmi málo.

GENETICKÉ VARIANTY A VÝZNAM PRO FARMAKOGENETIKU

Následující genetické varianty jsou doposud nejvíce zvažovány a sledovány v souvislosti s odpovědí na léčbu u pacientů s ADHD, a to především z hlediska jejich role, zejména v dopaminergním systému.

DRD4 – gen pro dopaminový receptor 4

Gen pro dopaminový receptor *DRD4* je gen s vysokým stupněm genetické variability ovlivňující postsynaptické působení dopaminu. Repetitivní úsek (48 párů bazí; bp) je důležitý při kódování čtvrté cytoplazmické smyčky („loop“) odpovědné za stavbu guanine-nukleotidových proteinů. Existuje velmi variabilní počet těchto repetit. V souvislosti s ADHD byl popsán častější výskyt repetitivní alely (7×) úseku variabilních tandemových repetit v kódujícím úseku genu. Tato alela byla nalezena u 41 % ADHD pacientů ve srovnání s 21 % u kontrol. Nález této repetitivní alely je nejvíce publikačně replikovaným nálezem ve studiích genetických variant u ADHD.⁸ *In vitro* studie prokázaly, že „7×“ repetitivní alela způsobuje nižší odpověď na dopamin. Tyto nálezy poukazují na možnou významnou roli v oblasti farmakogenetiky, kde je uváděna souvislost s přítomností této repetice a sníženou odpovědí na léčbu stimulací.¹²

DAT – gen pro dopaminový transportér

Gen pro dopaminový transportér *DAT (SLC6A3)* je dalším kandidátním genem u ADHD, který se podílí na dopaminergní transmissi. V oblasti variant tohoto genu

je opět studován počet tandemových repetit. Asociace mezi ADHD a výskytem 10 repetit (480 bp) variabilních tandemových repetit (VNTR) ve 3' nepřekládané oblasti byla mnohokrát potvrzena. Signifikantně vyšší byl i počet homozygotů s 10/10 *DAT*.⁹ Četné zobrazovací studie neurálního systému u ADHD ukázaly zvýšenou hustotu dopaminových transportérů ve striatu. Jedinci s polymorfismem 10 repetit mají přibližně o 50 % větší denzitu v této oblasti než jedinci s jinými genotypy.

DAT je i kandidátním genem pro farmakologické studie. Význam genu *DAT* souvisí s mechanismem účinku stimulací, která blokují dopaminový transportér kódovaný tímto genem a tím zvyšují koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině. Dle studií jedinci s homozygotní konstitucí pro alelu 10 vykazují horší odpověď na léčbu stimulací,³ nicméně výsledky v této oblasti nejsou dosud jednoznačné.^{4,12}

ADRA 2A – gen pro adrenergní α2A-receptor

V genu *ADRA 2A* se vyskytuje jednonukleotidový polymorfismus v promotorové oblasti C-1291G SNP, který vytváří místo pro restriční enzym *MspI*. Přítomnost tohoto polymorfismu je asociována s ADHD²¹ a prokazuje tak důležitou roli noradrenergního systému v jeho etiologii. Tento polymorfismus je však také spojován s lepší odpovědí na léčbu stimulací.¹⁶ Studie na zvířecích modelech prokázaly, že α2-noradrenergní receptory zprostředkovávají působení metylfenidátu, za účasti α2-adrenoceptorních antagonistů blokujících účinek metylfenidátu.

COMT – gen pro katechol-O-metyl transferázu

Katechol-O-metyl transferáza je důležitým enzymem v procesu degradace katecholaminů, tedy dopaminu, epinefrinu a norepinefrinu. Jednonukleotidová varianta (SNP) Val158Met v tomto genu má za následek čtyřnásobně rychlejší katabolizaci dopaminu a tím redukcí dopaminergní stimulace postsynaptického neuronu. Tento polymorfismus je asociován s ADHD¹⁴ a může ovlivňovat i působení stimulací.

SNAP 25 – synaptosomal-associated protein

Poměrně neprostudovaný gen v souvislosti s ADHD je gen pro protein SNAP25, neuron-specifický protein podílející se na uvolnění katecholaminu. Studiemi byla potvrzena asociace mezi dvěma SNP variantami T1069C a T1065G a ADHD.^{1,11} Výše uvedené varianty ovlivňují dopaminergní, serotonergní a noradrenergní transmissi a také odpověď na léčbu.

Nejlépe zpracované výsledky poskytují studie sledující odpovědi metylfenidátu v souvislosti s dopaminovým transportérem (*DAT*)^{7,20} a dopaminovým (*DRD4*) receptorem.^{8,19} V obou případech polymorfismů se jedná o variabilní počet tandemových repetit. Jedinci s 10 repetice-mi pro *DAT* a nebo se 7 repetice-mi pro *DRD4* (v homozy-

Tab. 1. Asociace mezi odpovědí na léčbu a genetickými variantami

Gen	Varianta	Asociace s odpovědí na léčbu	Citace
ADRA2A	C1291G SNP	lepší odpověď u nosičů alely G (v oblasti nepozornosti)	2, 15
COMT	Val158Met	lepší odpověď u homozygotů pro alelu Val	10
DAT (SLC6A3)	počet 40bp VNTR	snížená odpověď u nosičů alel s 9 a 10 repeticemi, zejména homozygotů 10/10, vyšší výskyt vedlejších účinků léčby u homozygotů 9/9	3, 7, 18, 23
DRD4	počet VNTR	snížená odpověď u nosičů alel se 7 repeticemi	9, 12, 19
DRD2, DRD5	jednonukleotidový Taq polymorfismus	žádný efekt	25
CHRNA4	rs1044396 a rs6090384	žádný efekt	24
SLC6A2	G1287A SNP	snížená odpověď pro homozygoty A/A	26
HTR1B, HTR2A		žádný efekt	27
5HTT (SLC6A4)	délkový polymorfismus L, S	snížená odpověď u L/L homozygotů v kombinaci s 7/7 pro DRD4; žádný efekt	22, 27
SNAP25	T1065G a T1069C	zvýšený výskyt vedlejších účinků u homozygotů T1065G G (spánkové potíže) a T1069C C homozygotů (tiky)	12

gotním stavu) vykazují horší odpověď na léčbu a vyskytují se u nich více vedlejší účinky léčby.

Dle studií jsou také geny pro adrenergní (2A)-receptor ADRA2A, katechol-O-metyltransferázu COMT a synaptosomal-associated protein 25 kDa SNAP25 pozitivně asociovány s odpovědí na léčbu stimulací a také s výskytem vedlejších účinků léčby. Studie těchto polymorfismů však nejsou jednotné a některé z nich naopak tyto souvislosti neprokazují.

Žádné asociace naopak dosud nebyly shledány u genu pro dopaminový receptor D2 (DRD2),⁶ nikotin acetylcholinový α 4-receptor (CHRNA4), serotoninový receptor 5-HT1B a 5-HT2A (HTR1B, HTR2A) a serotoninový transportér (SLC6A4).⁶ Přehled výsledků diskutovaných studií podává tab. 1.

Výsledky dosavadních studií ukazují, že pravděpodobně existují četné genetické souvislosti s variabilitou v odpovědi na léčbu, ale i s výskytem vedlejších účinků léčby. Některé časté varianty spojené s ADHD zároveň také snižují odpověď na léčbu (např. DRD4 alela se 7 repeticemi), jiné naopak úspěšnost léčby zvyšují (např. ADRA 2A snp A-1291 C > G). Ve vztahu k jiným variantám byl rovněž zjištěn nižší výskyt vedlejších účinků léčby (např. SNAP 25 T1065G).

Farmakogenetické studie jsou nezbytné pro porozumění variabilitě v odpovědi na léčbu u dětí s ADHD a zlepšení postupů léčby. Dosavadní farmakogenetické studie si však protirečí zejména z důvodů odlišné charakteristiky jednotlivých studií, dávkování léčiv a kritérií měření/pozorování. Smysluplné závěry a pokrok v oblasti farmakogenetiky ADHD přinesou až studie zahrnující dostatečně velký soubor probandů, využívající standardizovaný postup. Pro ucelené závěry je třeba nadále sledovat také enzymy metabolizující léčiva a široké spektrum stimulačních i nestimulačních léčiv.

Na základě metodologické analýzy dostupných studií doporučujeme pro budoucí farmakogenetické studie ADHD zvážit tyto body:

1. Metodologie výběru vzorků by měla být přesná a založená na dvojité slepých studiích a měla by používat výhradně náhodný výběr.
2. Odpověď na léčbu by měla být sledována v různém čase a různými způsoby. Kvantitativně hodnoceny by měly být také event. nežádoucí účinky.
3. Měly by být sledovány účinky různých dávek léčiv.
4. Měla by být použita paralelní „multigenová“ analýza.
5. Kvalita molekulárně genetických analýz by měla být kontrolována pomocí externí kontroly kvality (EQA – external quality assessment) a vzhledem k interakcím genů s faktory zevního prostředí by měl být počet sledovaných vzorků dostatečně velký.¹⁷

ZÁVĚR

Studium genetických variant, které se podílejí na rozvoji ADHD, je v současné době aktuální. Přestože je sledovaný soubor kandidátních genů a jejich variant velký a vzhledem k tomu, že nalezené asociace jsou nadějně, dosavadní výsledky rozšiřují naše poznání spíše na teoretické úrovni. Nicméně potenciál dalšího výzkumu v oblasti farmakogenetiky je značný.

Farmakogenetika u ADHD je stále ještě v časném stadiu a další výzkum je nezbytný před tím, než budou poznatky použity v klinické praxi, pokud bude dodržena standardizovaná metodika. Příslíbem farmakogenetiky u ADHD je rozvinutí individuálního přístupu k medikaci, zlepšení dávkování i plánování léčby, snížení rizika nízké účinnosti a rozvoje nežádoucích účinků léčby.

LITERATURA

1. 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.
2. Da Silva TL, Pianca TG, Roman T et al. Adrenergic alpha2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm* 2008; 115 (2): 341–345.
3. Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (1): 95–101.
4. Contini V, Victor MM, Marques FZ, Bertuzzi GP, Salgado CA, Silva KL, Sousa NO, Grevet EH, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH. Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *J Neural Transm* 2010; 117 (2): 269–276.
5. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33(1): 159–180.
6. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs* 2010; 24 (2): 99–117.
7. Gruber R, Joobar R, Grizenko N, Leventhal BL, Cook EH. jr., Stein MA. Dopamine transporter genotype and stimulant side effect factors in youth diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19 (3): 233–239.
8. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14 (4): 564–574.
9. Joobar R, Grizenko N, Sengupta S et al. Dopamine transporter 30-UTR VNTR genotype and ADHD: a pharmacobehavioural genetic study with methylphenidate. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32 (6): 1370–1376.
10. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E et al. Catechol-Omethyltransferase Val158-Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (8): 1431–1435.
11. Kim JW, Biederman J, Arbeitman L, Fagerness J, Doyle AE, Petty C, Perlis RH, Purcell S, Smoller JW, Faraone SV, Sklar P. Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B (6): 781–790.
12. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L, Abikoff H, Davies M, Chuang S, Wigal T, Wigal S, Posner K, Skrobala A, Kastelic E, Ghuman J, Cunningham C, Shigawa S, Moyzis R, Vitiello B. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (11): 1314–1322.
13. McGough JJ, Barkley RA: Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1948–1956.
14. Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M. COMT Val158-Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10–14. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19 (7): 549–557.
15. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP et al. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (2): 218–224.
16. Polanczyk G, Faraone SV, Bau CH, Victor MM, Becker K, Pelz R, Buitelaar JK, Franke B, Kooij S, van der Meulen E, Cheon KA, Mick E, Purper-Ouakil D, Gorwood P, Stein MA, Cook EH Jr, Rohde LA. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (8): 1419–1424.
17. Ptáček R, Raboch J. Určení rozsahu souboru a power analýza v psychiatrickém výzkumu. *Čes a slov Psychiat* 2010; 106 (1): 33–41.
18. Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, Cortese S, Boni C, Asch M, Mouren MC, Gorwood P. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (8): 1425–1430.
19. Roman T, Szobot C, Martins S et al. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics* 2002; 12 (6): 497–499.
20. Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4(2): 83–92.
21. Schmitz M, Denardin D, Silva TL, Pianca T, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Rohde LA. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry* 2006; 60 (10): 1028–1033.
22. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphisms in hyperkinetic disorder: predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett* 2001; 313 (1–2): 45–48.
23. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (7): 1374–1382.
24. Tharoor H, Lobos EA, Todd RD et al. Association of dopamine, serotonin, and nicotinic gene polymorphisms with methylphenidate response in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (4): 527–530.
25. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (12): 1474–1477.
26. Yang L, Wang YF, Li J et al. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 (9): 1154–1158.
27. Zeni CP, Guimaraes AP, Polanczyk GV et al. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144 (3): 391–394.