



Neurologická klinika 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice

Kateřinská 30, 128 08 Praha 2, Czech Republic
Tel./ Fax: + 420 224 9

Oponentský posudek

Studium polymorfismů v kandidátních genech v populaci ADHD dětí

Disertační práce

Postgraduální doktorský studijní program „Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie“

Mgr. Marta Kopečková

Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.

Téma disertační práce

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) je psychiatrické onemocnění dětského věku s prevalencí mezi 3-6% v populaci. Chlapci jsou postiženi 3x častěji než dívky. Mezi hlavními projevy je porucha pozornosti a hyperaktivita, dále impulzivita přecházející až v poruchy chování. Onemocnění výrazně zhoršuje zařazení pacientů do vzdělávacích aktivit i v rámci rodinného života. Příznaky onemocnění přetrvávají v určité intenzitě přibližně u 40% jednotlivců do dospělosti. Etiopatogeneze onemocnění není zcela objasněna, ale nepochybnou je porucha monoaminergní transmise, což potvrzuje i velmi dobrý terapeutický efekt centrálních stimulantů.

Disertační práce Mgr. Marty Kopečkové je zaměřena na studium polymorfismů v genech ovlivňujících metabolismus a neurotransmisi v serotoninergních a dopaminergních systémech. Znalost asociace mezi ADHD a těmito kandidátními geny je významná nejen pro pochopení etiopatogenetických aspektů tohoto onemocnění, ale i vzhledem k výzkumu terapeutických možností, event. v klinické praxi i pro možnost individualizace farmakoterapie.

Zpracování disertační práce

Po formální i obsahové stránce má předložená disertační práce Mgr. Marty Kopečkové dobrou úroveň. Práce bez souhrnu použité literatury má rozsah 54 stran a je logicky členěna do šesti oddílů. Po stručném souhrnu autorka předkládá úvod, v němž nás přehledným způsobem na jednadvaceti stranách uvádí do problematiky klinických aspektů ADHD, shrnuje současný stav znalostí a molekulárně biologické aspekty vybraných 5 kandidátních genů (*DBH*, *DRD2*, *DRD3*, *DAT1* a *5-HTT*). Metodická část jasně definuje 11 studovaných polymorfismů, popisuje použité reakční postupy. Statistické analýzy odpovídají typu asociační studie, byly použity i nutné korekce pro mnohočetná testování i nerovnoměrné zastoupení pohlaví a *a posteriori* power-analýzy. Výsledky předkládané disertace jsou uvedeny zčásti tabelárním srozumitelným způsobem na 14 stranách a jsou následně diskutovány zasvěceným způsobem na šesti stranách. Literární přehled obsahuje 159 položek.

Cíle práce a jejich splnění, metody zpracování

Cílem práce bylo ověření asociace syndromu ADHD s 11 polymorfismy v 5 kandidátních genech. Genotypizováno bylo 100 pacientů a 100 jedinců pomocí PCR a následné analýzy fragmentů na agarosovém gelu, se 100% určením jednotlivých genotypů. Výsledky u jednotlivých polymorfismů byly testovány na Hardy-Weinbergovu rovnováhu a výše popsanými statistickými analýzami. V některých polymorfismech byla zachycena velmi nízká frekvence minoritní alely, což narušuje validitu některých testů (zvláště analýza rizika). Přesto byla nepochybně prokázána asociace v polymorfismech genů DRD2 a 5-HTT.

Výsledky práce

Autorka prokázala významnou asociaci v genech ovlivňujících metabolismus jak serotoninu, tak i dopaminu. Dle literatury se jedná potvrzení jednak vlivu celých genů (DRD2, DAT1 a 5-HTT) či polymorfismů v těsnější LD, a jednak i u DRD2 TaqI polymorfismu o replikaci výsledků Brněnské skupiny (Šerý et. al, NEL, 2006), u DAT1 VNTR polymorfismu o replikaci např. meta-analýzy zahraničních výsledků (Yang et. al, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007).

Komentář:

K předložené práci nemám formální výtky, ale nemohu se vyhnout dvou poznámkám, které však nesnižují kvalitu předkládané práce:

1. Vlastní statistická analýza by mohla být podrobněji popsána, či anotovány použité statistické programy (např. Armitage trend test). Zvláště pak výsledky power-analýz je třeba interpretovat v kontextu použitých postupů.
2. Analýza rizika, zvláště často velmi široké konfidenční intervaly O.R. jsou ovlivněny počtem vyšetřených pacientů. Předložená práce se ve srovnání s pracemi zabývajícími se ADHD tematikou řadí, co do počtu pacientů, mezi středně velké, avšak u některých polymorfismů nebyly ve všech skupinách zachyceny počty vyšší než 7, což porušuje předpoklady použitých rozdělení (binomického pro konfidenční intervaly i chi-kvadrátového) a nelze proto validně tyto výsledky interpretovat.

Závěr:

Disertační práce Mgr. Marty Kopečkové přináší významné poznatky s jednoznačným molekulárně-diagnostickým potenciálem a výrazným přínosem pro studium a léčbu syndromu ADHD. V práci zcela nepochybně prokázala předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji práci jako takovou přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.

Stran posouzení publikační aktivity aspirantky nemám k dispozici, ani jsem na Medline či WOS žádné publikace obsahující výsledky této práce nenašel. Rovněž nemám k dispozici údaje o jiných originálních publikacích a proto se k tomuto tématu nemohu vyjádřit, ale věřím že v čas obhajoby budou tyto údaje doplněny. Proto nechávám posouzení studijních a publikačních výsledků na oborové radě.

V Praze, dne 8. října 2007

MUDr. David Kemlink, PhD.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha