

## Souhrn

Tato práce je zaměřena na problematiku hyperkinetického syndromu, který představuje závažný sociálně-medický problém. Postihuje 3-6% dětské populace a je klinicky charakterizován nepozorností, impulzivitou a hyperaktivitou. Je to onemocnění multifaktoriální a geneticky heterogenní. V současné době je známo více než 30 genů s možnou účastí na vzniku a vývoji onemocnění. Jednotlivé alely těchto genů mohou být v populaci relativně časté, protože nepředstavují klasické mutace, ale polymorfismy, které jsou příčinou arteficiální aktivity produktu.

Studium jednotlivých transmitterských systémů, které jsou do patogeneze ADHD zapojeny a poznání vlivu genetického podkladu na jejich funkční změny může v budoucnosti pomoci při volbě vhodného psychofarmaka vzhledem k tomu, že v léčbě hyperkinetické poruchy se uplatňují látky s různým mechanismem účinku. Ke studiu byly proto vybrány geny systému dopaminergního (DRD2, DRD3 a DAT1), noradrenergního (DBH) a serotoninergního (5-HTT) u nichž byla provedena molekulárně-genetická analýza 11 polymorfismů se základní strategií založenou na asociačním studiu „případ-kontrola“. Přítomnost rizikových alel byla porovnána v souboru 100 dětí s ADHD a v kontrolní skupině 100 jedinců, u nichž byly příznaky ADHD vyloučeny testem Connersové. Výsledky našeho výzkumu svědčí pro asociaci genů DRD2, 5-HTT, DAT1 a DBH s ADHD. Konkrétně po korekci výsledků na mnohočetné testování, korekci na pohlaví, a po provedení power-analýzy platí:

- 1) riziko ADHD je signifikantně zvýšeno u nosičů rizikové alely TaqI A1 v genu DRD2 (7,5-krát), I alely v 5-HTT (2,7-krát) a alely 10 v DAT1 (1,6-krát)
- 2) riziko ADHD je signifikantně zvýšeno u homozygotů pro výše uvedené alely v genech DRD2 (54-krát), 5-HTT (6,7-krát) a DAT1 (6,6-krát)
- 3) riziko ADHD je signifikantně zvýšeno u nosičů polymorfni alely DBH +444A, kteří jsou současně nosiči polymorfni alely DBH +1603T (14,9-krát).

Genetické přístupy ve výzkumu ADHD mají zásadní význam nejen teoretický, ale také praktický. Otevírají perspektivu volby farmaka podle genetické etiologie. Farmakologický přístup je v současnosti neúčinnější formou léčby a jeho včasná aplikace brání rozvoji sekundárních poruch.