

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

**VÝSKYT POLYMORFISMŮ V GENU *COMT* A
JEJICH MOŽNÁ ASOCIACE S RŮZNÝMI TYPY
ONEMOCNĚNÍ U ČLOVĚKA**

Bakalářská práce

TEREZA KUTILOVÁ

Školitelka: Mgr. Dagmar Bystřická, Ph.D.; Genlabs s.r.o.

České Budějovice 2018

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Kutilová, T. 2018: Výskyt polymorfismů v genu *COMT* a jejich možná asociace s různými typy onemocnění u člověka. [The incidence of the gene *COMT* polymorphisms and their possible associations with various types of human diseases, Bachelor Thesis, in Czech] – 41p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

ANNOTATION

The aim of this Bachelor Thesis is to summarize general knowledge about the *COMT* gene and their polymorphisms and to find and determine their possible association with human diseases.

Prohlašuji, že svojí bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury. Prohlašuji, že v souladu s §47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě - v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Přírodovědeckou fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 18. 4. 2018

.....

PODĚKOVÁNÍ

Touto cestou bych ráda poděkovala své školitelce Mgr. Dagmar Bystřické, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a čas, který mi při psaní mé bakalářské práce věnovala. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za neustálou podporu při psaní bakalářské práce, ale i po celou dobu studia.

OBSAH

| | |
|---|----|
| ÚVOD..... | 1 |
| 1 KATECHOL-O-METHYLTRANSFERÁZA (COMT; EC 2.1.1.6) | 2 |
| 1.1 ENZYM COMT | 2 |
| 1.2 GEN <i>COMT</i> | 3 |
| 1.3 POLYMORFISMY V GENU COMT | 4 |
| 1.3.1 POLYMORFISMUS Val158Met (rs4680) | 5 |
| 2 KATECHOLAMINY | 6 |
| 2.1 DOPAMIN | 7 |
| 2.2 NORADRENALIN (NOREPINEFRIN)..... | 8 |
| 2.3 ADRENALIN (EPINEFRIN)..... | 8 |
| 3 COMT VE SPOJITOSTI S ONEMOCNĚNÍMI U ČLOVĚKA..... | 9 |
| 3.1 VELOKARDIOFACIÁLNÍ SYNDROM | 9 |
| 3.2 SCHIZOFRENIE..... | 10 |
| 3.2.1 SCHIZOFRENIE A UŽÍVÁNÍ MARIHUANY | 11 |
| 3.3 PARKINSONOVA CHOROBA | 12 |
| 3.4 ALZHEIMEROVA CHOROBA..... | 13 |
| 3.5 PORUCHA POZORNOSTI S HYPERAKTIVITOU (ADHD)..... | 14 |
| 3.6 OBSEDANTNĚ-KOMPULZIVNÍ PORUCHA | 15 |
| 3.7 MENTÁLNÍ ANOREXIE | 16 |
| 3.8 KARCINOM PRSU | 16 |
| 3.9 COMT A SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ..... | 18 |
| 4 SEXUÁLNÍ DIMORFISMUS | 18 |
| 5 COMT A BOLEST..... | 19 |
| 6 METHYLACE DNA..... | 20 |
| 6.1 COMT VE SPOJITOSTI S METHYLACÍ..... | 20 |
| 7 COMT A ZÁVISLOSTI..... | 21 |

| | |
|--|----|
| 8 ZELENÝ ČAJ VE SPOJITOSTI S OBEZITOU A COMT | 22 |
| 9 POPULAČNÍ VÝSKYT GENU COMT | 23 |
| 10 DISKUZE | 25 |
| 11 ZÁVĚR..... | 28 |
| 12 SEZNAM LITERATURY..... | 29 |
| 13 SEZNAM OBRÁZKŮ | 41 |
| 14 SEZNAM TABULEK | 41 |

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

| | |
|---------|---|
| AD | Alzheimerova choroba |
| ADHD | porucha pozornosti s hyperaktivitou |
| AN | mentální anorexie |
| BPSD | behaviorální a psychologické příznaky demence |
| cAMP | cyklický adenosinmonofosfát |
| CNS | centrální nervová soustava |
| COMT | katechol-O-methyltransferáza |
| CpG | cytosin-fosfát-Guanin |
| DNMT | DNA-methyltransferáza |
| EGC | epigallokatechin |
| EGCG | epigallokatechin-3-gallát |
| MAO | monoaminoxidáza |
| Met | methionin |
| MB-COMT | na membránu vázaná forma COMT |
| OCD | obsedantně-kompulsivní porucha |
| PCOS | syndrom polycystických ovaríí |
| PCR | polymerázová řetězová reakce |
| PD | Parkinsonova choroba |
| PFC | prefrontální kortex |
| SAM | S-Adenosyl-methionin |
| SNP | jednonukleotidový polymorfismus |
| SNS | sympatický nervový systém |
| S-COMT | rozpustná forma COMT |
| Val | valin |
| VCFS | velokardiofaciální syndrom |
| VTA | ventrální tegmentální oblast |

ÚVOD

COMT je gen kódující enzym katechol-O-methyltransferázu, který inaktivuje pomocí methylace cirkulující katecholové hormony, katecholové neurotransmitery (dopamin, epinefrin, norepinefrin) a xenobiotika. U člověka se *COMT* vyskytuje se ve dvou formách, volně v cytoplazmě jako S-*COMT* a vázaný na membránách jako MB-*COMT*. *COMT* obsahuje poměrně velké množství polymorfismů, avšak nejvíce studovaným a popsáným je polymorfismus Val158Met (rs4680). Tento funkčně asi nejvýznamnější polymorfismus je hojně popisován v odborné literatuře a je mu kromě jiného přičítán vliv na poruchy související s neurotransmiterem dopaminem.

Ve své rešerši se zabývám strukturou genu *COMT*, jeho polymorfismy a jejich možnou asociací s psychickými poruchami, vnímáním bolesti, hubnutím, závislostmi a dalšími problémy.

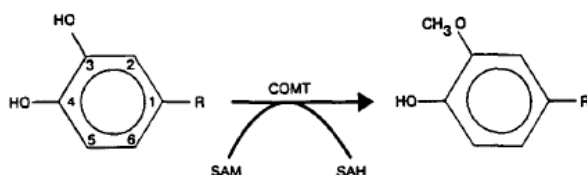
1 KATECHOL-O-METHYLTRANSFERÁZA (COMT; EC 2.1.1.6)

1.1 ENZYM COMT

Enzym katechol-O-methyltransferázu (COMT) poprvé popsali Axelrod a Tomchick (1958), jako enzym katalizující přenos methylové skupiny z S-Adenosyl-methioninu (SAM) na hydroxylovou skupinu katecholových substrátů. To vede k inaktivaci cirkulujících katecholových hormonů, katecholových neurotransmiterů (dopamin, epinefrin, norepinefrin) a katecholaminových xenobiotik. Kromě toho COMT zodpovídá za 60 % metabolické degradace dopaminu v prefrontálním kortexu (PFC) (Tenhunen *et al.*, 1994; Malhotra *et al.*, 2002; Du *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2012; Guldberg&Marsden, 1975).

COMT existuje ve formě vázané na membránu (MB-COMT) a v rozpustné formě (S-COMT). Tyto dvě izoformy jsou zcela identické, jediným rozdílem je, že MB-COMT má na N-terminálu přidaných 50 aminokyselin. Aktivita S-COMT je největší ve tkáních, jako jsou ledviny, játra a krev, zatímco MB-COMT převažuje v mozku, což pravděpodobně odráží jeho vyšší afinitu k neurotransmiterům katecholaminů. Tato afinita je u MB-COMT přibližně desetkrát větší než u S-COMT (Grossman *et al.*, 1985; Oosterhuis *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2004; Wu *et al.*, 2003).

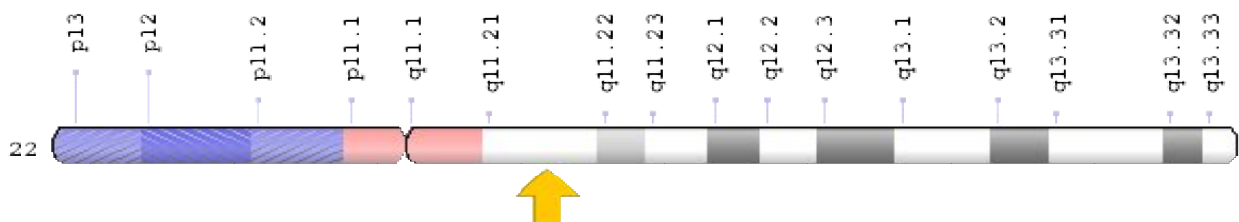
Přestože je COMT široce exprimován v celém mozku, jeho enzymatická aktivita je zvláště důležitá v PFC, kde inaktivuje dopamin. Hladina dopaminu je tedy řízena pomocí COMT, což umožňuje rozhodující modulaci kognitivních funkcí související s PFC. PFC je spojen s osobností, emocemi, abstraktním myšlením a je sídlem pracovní paměti. Ke svému správnému fungování vyžaduje signalizaci pomocí neurotransmiterů, jako je dopamin a norepinefrin (Pereira *et al.*, 2012; Oosterhuis *et al.*, 2008; Karoum *et al.*, 1994). U savců je COMT produkován všemi orgány v těle. U obratlovců je enzym nejvíce zastoupen v rozpustné formě (S-COMT) a pouze malé množství je ve formě MB-COMT (Wu *et al.*, 2003).



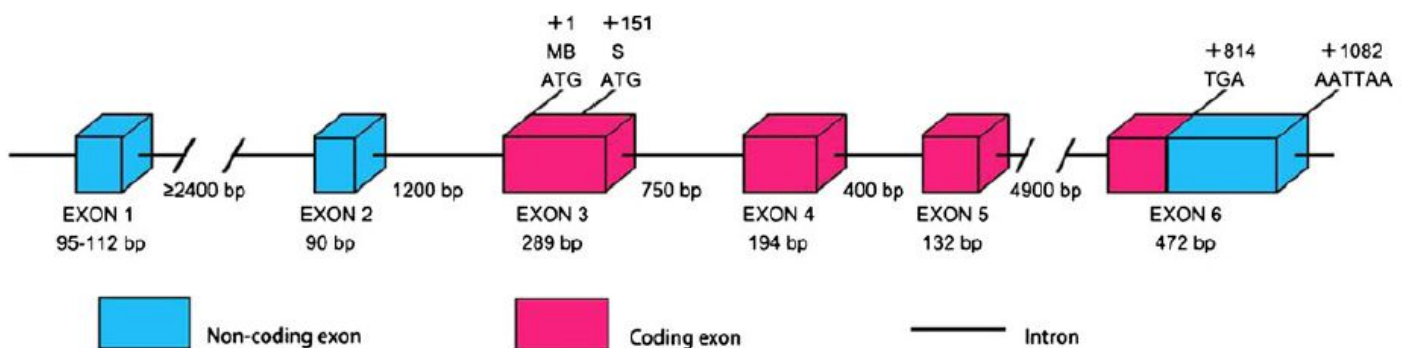
Obr. 1: O-methylace katecholových substrátů genem *COMT* (převzato a upraveno dle Lundström *et al.*, 1995).

1.2 GEN *COMT*

Lidský gen *COMT* se nachází v pozici q11.2 na chromozomu 22. Gen obsahuje šest exonů, z nichž první dva jsou nekódující. Exony 4 a 5 jsou kódující a velikostně identické a na šestém exonu se nachází stop kodon. Exprese genu *COMT* je kontrolována dvěma odlišnými promotory (P1, P2) nacházejícími se na třetím exonu. Distální P2 promotor reguluje syntézu 1.5 kb mRNA a ta má kapacitu kódovat jak MB-COMT, tak i S-COMT enzymy díky speciálnímu mechanismu iniciace translace. Exprese kratšího 1,3 kb transkriptu je regulována P1 promotorem, nacházejícím se mezi ATG iniciačními kodony MB-COMT a S-COMT, a tím částečně překrývá kódující sekvenci MB-COMT. V některých tkáních například v játrech, jsou promotory P1 a P2 vysoce aktivní, oproti jiným tkáním, například v mozku (Tenhunen et al., 1994; Grossman et al., 1992; Salminen et al., 1990; Lundström et al., 1995).



Obr. 2: Chromozomální lokace genu *COMT* (převzato a upraveno dle *COMT* gene [online]).



Obr. 3: Struktura genu *COMT* (převzato a upraveno dle Sun *et al.*, 2014).

1.3 POLYMORFISMY V GENU COMT

Pod pojmem polymorfismus se rozumí stav, kdy v určité populaci existují pro konkrétní znak alespoň dvě geneticky podmíněné varianty, neboli alely a frekvence jeho výskytu v populaci musí přesahovat 1 % (Řehout *et al.*, 2000). V genu *COMT* se vyskytuje velké množství polymorfismů, avšak většina z nich zřejmě nemá zvláštní funkci, proto dosud nebyly podrobněji popsány ani zkoumány. Nejznámějším a jediným hojně studovaným polymorfismem tohoto genu je Val158Met (Opmeer *et al.*, 2010).

Tab. I: Výčet polymorfismů genu *COMT* a studií zabývajících se jejich účinky.

| Označení polymorfismu | Možné genotypy | Zdrojová studie |
|-----------------------|----------------|-------------------------|
| rs4680 (Val158Met) | A/A | Roussos et al., 2008 |
| | A/G | Bilder et al., 2004 |
| | G/G | |
| rs4818 | C/C | Lin et al., 2018 |
| | C/G | Rydman et al., 2017 |
| | G/G | Diatchenko et al., 2005 |
| rs4633 | C/C | Lin et al., 2018 |
| | C/T | Rydman et al., 2017 |
| | T/T | Diatchenko et al., 2005 |
| rs6269 | A/A | Lin et al., 2018 |
| | A/G | Rydman et al., 2017 |
| | G/G | Diatchenko et al., 2005 |

Bylo zjištěno, že existují haplotypy složené z kombinace alel rs6269, rs4633, rs4818, rs4680 (Val158Met) genu *COMT*. Haplotypy jsou spojeny s citlivostí k bolesti a na základě reakce na bolestivost jsou haplotypy uváděny jako: nízká (GCGG), střední (ATCA) a vysoká (ACCG) citlivost k bolesti (Nackley *et al.*, 2006). Je dokázáno, že haplotypy ovlivňují aktivitu *COMT* daleko více než samotný polymorfismus Val158Met. Funkční haplotyp GCCG způsobuje dokonce 4,8krát větší aktivitu *COMT* než jiné haplotypy (Lin *et al.*, 2018).

1.3.1 POLYMORFISMUS Val158Met (rs4680)

Tento jednonukleotidový polymorfismus (SNP) je nejvíce prozkoumaným a hraje důležitou roli právě při deaktivaci dopaminu v PFC. (Rostami *et al.*, 2017). Na exonu 4 dochází ke Guanin → Adenin missense mutaci, která generuje substituci aminokyseliny valinu (Val) za methionin (Met). Tato změna se děje v pozici 108 (Val108Met) v kratší formě enzymu (S-COMT), nebo v pozici 158 (Val158Met), v delší formě enzymu (MB-COMT). Zápis polymorfního místa se často zkracuje na Val108/158Met. Tato substituce vede k nižší termostabilitě i aktivitě enzymu a tím k pomalejšímu rozpadu dopaminu (Chen *et al.*, 2004; Caspi *et al.*, 2005).

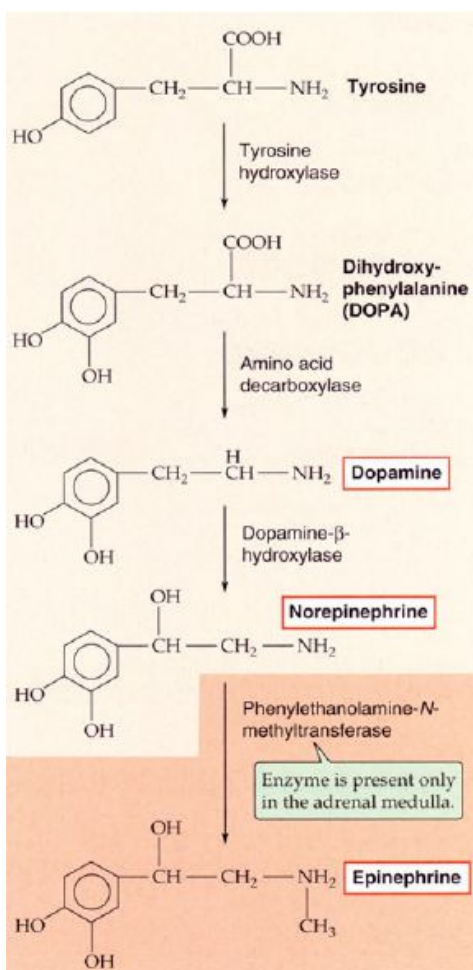
Existují tři možné genotypy odvozené od tohoto polymorfismu: Met/Met, Val/Met a Val/Val. Homozygoti Val/Val mají ve srovnání s homozygoty Met/Met třikrát až čtyřikrát větší aktivitu genu *COMT*, což má za následek sníženou hladinu dopaminu a relativně nižší prefrontální kognitivní funkce. Heterozygoti Val/Met mají díky střední aktivitě střední hladinu a nejvyšší hladina dopaminu se vyskytuje u homozygotů Met/Met. (Rostami *et al.*, 2017; Lotta *et al.*, 1995).

V klíčové studii, kterou provedl Chen *et al.* (2004) bylo zjištěno, že aktivita COMT v lidské prefrontální kůře je o 35 – 50 % nižší u homozygotů Met než u homozygotů Val.

Tento polymorfismus je díky své funkci často spojován s řadou poruch spojených s myšlením a nemocemi, jako je schizofrenie, Parkinsonova choroba, ADHD, Obsedantně-kompulzivní porucha a mnoho dalších.

2 KATECHOLAMINY

Katecholaminy jsou hormony, které jsou převážně produkovány chromafinními buňkami dřeně nadledvin, kde se jich tvoří přes 90 %. Dále jsou produkovány v mozkových a periferních neuronech. Mezi hlavní katecholaminy, sloužící v těle jako neurotransmitery a hormony, patří dopamin, adrenalin a noradrenalin. Jsou tvořeny hydroxylací a dekarboxylací aminokyseliny tyrosinu, která je získávána převážně z potravy, nebo hydroxylací fenylalaninu v játrech (Barrett *et al.*, 2010; Hampl, 2015). Katecholaminy jsou degradovány enzymy monoaminooxidázou (MAO) a katechol-O-methyltransferázou (COMT), anebo jsou zpětně vychytávány na synapsích, což umožňuje jejich opakované využití. Současným působením enzymů MAO a COMT vzniká konečný produkt kyselina homovanilová, která je vylučována močí a je dobrým ukazatelem rychlosti metabolismu katecholaminů (Ledvina *et al.*, 2004; Hampl, 2015).



Obr. 4: Schéma biosyntézy katecholaminů (převzato a upraveno dle Barrett *et al.*, 2010).

2.1 DOPAMIN

Dopamin je důležitý neurotransmitter v lidské centrální nervové soustavě (CNS), což je látka přenášející signály z jedné nervové buňky na druhou. Dopamin zásadně ovlivňuje lidské chování a hraje důležitou roli v učení a motivaci. Místem jeho tvorby jsou neurony substantia nigra, vyskytuje se tedy v nigrostriatálních drahách. Dalším významným zdrojem je ventrální tegmentální area, neboť tato část středního mozku je spojována s chováním a motivací a vychází z ní mezolimbické a mezokortikální dráhy. Mezulimbické dráhy hrají důležitou roli v systému odměn a mezokortikální dráhy vedou do mozkové kůry motivační podněty, které podněcují chování. Hladina dopaminu v nervové synaptické štěrbině je řízena několika cestami. Dopaminergní dráhy jsou ovlivňovány rychlostí syntézy dopaminu, závisející na dostupnosti aminokyseliny tyrosinu, z níž je syntetizován a enzymů, jako je tyrosin-hydroxyláza a dopadekarboxyláza, které přeměňují tyrosin na L-DOPA a poté na neurotransmitter dopamin (Rokyta *et al.*, 2008; Montag *et al.*, 2012).

Dopaminergní neurotransmisi reguluje 5 dopaminových receptorů (D1-D5) umístěných na buňkách, na něž dopamin excitačně a inhibičně působí. Zpětné získávání dopaminu reguluje dopaminový transporter. Kvůli slabosti transportéru v prefrontální kůře může být do presynapse zpětně získáno pouze omezené množství dopaminu ze synaptické štěrbině. Proto je účinek COMT v prefrontální kůře ve srovnání s jinými částmi mozku tak silný (Montag *et al.*, 2012).

2.2 NORADRENALIN (NOREPINEFRIN)

Chemický neurotransmitter noradrenalin vzniká hydroxylací postranního řetězce dopaminu a vyskytuje se ve většině sympatických postgangliových konců. Na periférii je vylučován v nadledvinách a také je tvořen v míše a na všech úrovních CNS. V mozku noradrenalin produkují neurony, které se nazývají noradrenergí. Tyto neurony se vyskytují v *locus coeruleus* v mozkovém kmeni a v epifýze nebo mozečku. Podílí na řízení procesů spánku a bdělosti, motoriky, paměti, učení, pozornosti a na stresových reakcích. Noradrenalin má na organismus stimulační účinky, takže například aktivuje katabolismus lipidů a zvyšuje krevní tlak. Je uvolňován z vezikulů a působí v synaptickém prostoru na adrenergí receptory α a β , přičemž větší afinitu má noradrenalin k α receptorům. Noradrenalin je ze synaptické štěrbině odstraňován nejčastěji zpětným vychytáváním zpět do presynaptického zakončení, kde je dále degradován enzymy MAO a COMT (Barrett *et al.*, 2010; Mravec *et al.*, 2007; Rokyta *et al.*, 2008).

2.3 ADRENALIN (EPINEFRIN)

Adrenalin je hormon ze skupiny katecholaminů produkovaný nadledvinami. Vzniká z noradrenalinu, který je transportován do cytoplazmy a následně je pomocí enzymu přeměněn na adrenalin. Adrenalin se v organismu vyskytuje ve větším množství v chromafinních buňkách dřeně nadledvin odkud je uvolňován. Také se v určitém množství vyskytuje v buňkách CNS, a to převážně v dolní části mozkového kmene, kde je syntetizován. V oběhu stimuluje adrenergí receptory buněk jednotlivých orgánů. Díky tomu, že se v mozku vyskytuje pouze malé množství adrenergí neuronů, které jsou důležité tím, že ho vylučují, vyskytuje se adrenalin v CNS jen v nízkých hladinách. Adrenalin se vyplavuje při stresové odpovědi jako první a spolu s noradrenalinem se řadí ke stresovým hormonům. Jeho sekrece je ovlivňována vlákny sympatiku (Mravec *et al.*, 2007; Rokyta *et al.*, 2008; Barrett *et al.*, 2010).

3 COMT VE SPOJITOSTI S ONEMOCNĚNÍMI U ČLOVĚKA

3.1 VELOKARDIOFACIÁLNÍ SYNDROM

Velokardiofaciální syndrom (VCFS), nebo také DiGeorgeův syndrom, je příkladem nejčastěji se vyskytující intersticiální delecí u člověka (Murphy, 2002). Pacienti s DiGeorgovým syndromem nesou hemizygotní delecí v oblasti 22q11.2 o velikosti 1,5 - 3 Mb (Karayiorgou *et al.*, 2010). Chromozomální oblast, která typicky chybí, obsahuje 35 až 60 genů (Karayiorgou *et al.*, 2010). Díky této delecí mají postižení lidé pouze jednu kopii genu *COMT* místo obvyklých dvou kopií. Ztráta jedné kopie genu v každé buňce vede k abnormální regulaci hladiny katechol-O-methyltransferázy v mozku (Sannino *et al.*, 2017).

VCFS má velmi rozsáhlé fenotypové spektrum, kdy je popsáno kolem 180 klinických příznaků, jak fyzických tak behaviorálních. Mezi hlavní fyzické anomálie patří rozštěp patra, konotrunkální srdeční malformace a charakteristický vzhled obličeje. Pacienti také projevují jedinečný behaviorální fenotyp, který zahrnuje částečný deficit výkonných funkcí, pozornosti, abstrakce, poruchy učení, zvýšenou míru ADHD a psychotické stavy. Jelikož gen *COMT* je součástí deletované oblasti chromozomu 22, charakteristické projevy chování u tohoto syndromu mohou být spojené s dysregulací dopaminu, která plyne z haploinsuficience genu (Bearden *et al.*, 2004; Shprintzen, 2008; Chen *et al.*, 1996; Scambler, 2000).

Studie pacientů s VCFS ukázaly extrémně vysoký výskyt schizofrenie, pohybující se okolo 25 % až 30 %. Navíc bylo prokázáno, že delecí 22q11.2 se objevuje u diagnostikovaných schizofreniků mnohem častěji, než u běžné populace. To naznačuje, chybějící oblast obsahuje jeden nebo několik genů, přispívajících k rozvoji schizofrenie (Murphy, 2002; Maynard *et al.*, 2002; Shifman *et al.*, 2002).

3.2 SCHIZOFRENIE

Schizofrenie je psychiatrické onemocnění postihující zhruba 1% lidské populace. Nejčastěji se projevuje mezi 20. a 40. rokem života nezávisle na pohlaví. Jelikož příznaků je mnoho a u každého jedince jsou různé, bylo zavedeno dělení na symptomy pozitivní a negativní (Motlová, 1997). Mezi pozitivní symptomy patří halucinace, bludy. Mezi negativní patří sociální izolace, otupené emoce a kognitivní poruchy, zahrnující zhoršení výkonných funkcí, pozornosti a pracovní paměti (Egan *et al.*, 2001; Handoko *et al.*, 2005; Karayiorgou *et al.*, 2010; Malá, 2008). Takovýto člověk vidí nebo slyší nereálné věci, rozchází se s realitou a chová se neadekvátně (Schizofrenní poruchy [online]).

Vznik schizofrenie není zcela jasný, ale předpokládá se, že jej ovlivňuje několik různých faktorů. Prvním z nich jsou genetické predispozice, kdy jedinec zdědí předpoklad tuto chorobu a díky nepříznivému psychickému vývoji se u něj může schizofrenie spustit. Dalšími faktory jsou komplikace v těhotenství či během porodu, či stres vlivem biologických a sociálních faktorů. Sociální faktory zahrnují genetické předpoklady způsobující změny v chování jedinců, a tím i narušení schopnosti přizpůsobení se těžkým životním situacím a důležitým rozhodováním přinášejícím zátěž. Biologické faktory poté urychlují nástup nemoci a patří mezi ně alkoholismus či drogová závislost. Takovýto jedinec přestává být odolný vůči zátěžím a stresu a nemoc se začíná projevovat určitými náznaky, jako plachostí, horším navazováním kontaktů a tak dále (Schizofrenní poruchy In: *schizofrenní poruchy* [online]; *Schizofrenie: vše o schizofrenii-podrobně a srozumitelně pro každého* [online]). Schizofrenie se dává často do souvislosti s významným neurotransmiterem dopaminem. Vědci tvrdí, že díky abnormální funkci mozku dojde ke zvýšenému vylučování dopaminu v mozku a to má za následek jeho nadbytek způsobující přenášení velkého množství informací současně. Mozek v tomto případě není schopen rozeznat podstatné informace od těch nepodstatných a to vede ke zkreslenému vnímání skutečností a následné zmatenosti až úzkosti (Schizofrenní poruchy In: *schizofrenní poruchy* [online]).

COMT je kandidátním genem pro schizofrenii ze třech možných důvodů. Za prvé se nachází v pozici 22q11, což je místo v genomu, které je nejčastěji spojováno se schizofrenií. Dalším důvodem je to, že tato oblast je místem poměrně časté delece, která se nazývá velokardiofaciální syndrom. Schizofrenií pak trpí 25 - 30 % jedinců s VCFS, ale jelikož je prevalence této delece 1 na 4000 narozených, tvoří tito jedinci v množství schizofreniků pouze malou část. Posledním důvodem je fakt, že *COMT* degraduje klíčový katabolický enzym dopamin (Williams *et al.*, 2007; Malá, 2008; Caspi *et al.*, 2005; Tsai *et al.*, 2005). V současné době jsou nejúčinnější léčbou schizofrenie antipsychotika, ačkoli klinická odpověď se u mnohých pacientů liší. Optimalizací léčby na individuální úrovni se proto zabývá obor farmakogenetiky s cílem zjistit, jak ovlivňují genetické varianty klinickou odpověď (Huang *et al.*, 2016).

3.2.1 SCHIZOFRENIE A UŽÍVÁNÍ MARIHUANY

Konopí neboli marihuana je nejvíce užívanou nelegální drogou na světě. Celosvětové studie pokládají užívání konopí, jako rizikový faktor pro vznik psychózy od psychotických symptomů jako jsou halucinace, bludy až po schizofrenii. Užívání konopí u dospívajících je spojeno s daleko vyšším rizikem rozvoje schizofrenie, protože jedinci, kteří začnou s užíváním během nedokončeného vývoje mozku, jsou daleko více ohroženi jeho škodlivými účinky (Caspi *et al.*, 2005).

Přesto že výsledky jednotlivých studií nejsou zcela jednoznačné, existují různé znaky, které jsou pro toto onemocnění společné. Za prvé, chronické užívání konopí a zvýšená aktivita enzymu u homozygotů pro alelu Val polymorfismu Val158Met jsou asociovány s deficitem ve funkcích prefrontálního kortexu, jako jsou poruchy paměti a pozornosti, které jsou pro schizofrenii charakteristické. Za druhé, užívání konopí a homozygotnost pro alelu Val jsou spojeny se zvýšeným mezolimbickým přenosem dopaminu, což je spojeno s halucinacemi a bludy. Dá se tedy předpokládat, že jedinci homozygotní pro alelu Val budou mít největší riziko dlouhodobých patogenních účinků konopí (Caspi *et al.*, 2005).

3.3 PARKINSONOVA CHOROBA

Parkinsonova choroba (PD) je neurodegenerativní onemocnění, kdy dochází k degenerativnímu zániku neuronů v mozku, které dodávají dopamin do nejvýznamnější části bazálních ganglií. Nedostatek tohoto nervového přenašeče vede ke ztrátě regulace bazálních ganglií. V počátečním stádiu 1 a 2, které může trvat několik let, se nemoc nijak neprojevuje. Díky kompenzačním mechanismům, jako je zvýšené uvolňování dopaminu ze zbývajících neuronů a hypersenzitivita receptorů se i ve fázi 3 a 4 daří zachovat normální funkce. Symptomy PD se projeví, až když dojde k zániku přibližně 60 % neuronů. Mezi základní příznaky patří omezení rozsahu pohybu (hypokineze), zpomalení pohybu (bradykineze), porucha startu pohybu (akineze), rigidita a s ní spojená ztuhlost končetin, klidový třes (tremor) a v neposlední řadě deprese, které postihují v průběhu nejméně 50 % pacientů. Poruchy kognitivních funkcí pak často končí demencí (Bonifácio *et al.*, 2007; Růžička, 2006; Rektorová, 2005).

COMT je důležitým regulátorem množství synaptického dopaminu v kortikálních oblastech kde je, na rozdíl od striata, nízký počet dopaminových transportérů. Jeho aktivita je modulována polymorfismem Val158Met. Varianta Met má nižší termostabilitu, takže tito homozygoti mají čtyřnásobně sníženou aktivitu enzymu oproti homozygotům Val. Při snížené aktivitě enzymu dochází k nedostatečnému odbourávání dopaminu a tím k jeho vyšším hladinám v PFC. Díky vyšší hladině dopaminu dochází k relativnímu zlepšení hypodopaminergního stavu (Foltynie *et al.*, 2004; Williams-Gray, 2008). Ve studii Lin *et al.* (2018) bylo zjištěno, že vysoká aktivita haplotypu GCCG pro rs6269, rs4633, rs4818, a Val158Met je spojena se změnami kognitivních funkcí u pacientů s PD a že ovlivňuje riziko demence. Tento haplotyp přinesl 4,8krát vyšší aktivitu COMT než jiné haplotypy (Lin *et al.*, 2018).

K léčbě PD se používá lék L-DOPA, což je prekurzor dopaminu. Tato aminokyselina se v mozku přeměňuje na dopamin a nahrazuje tedy výpadky způsobené chorobou. U pacientů s pozdními komplikacemi se používají inhibitory COMT. Inhibitory zvyšují intenzitu a prodlužují účinek L-DOPA, neboť inhibicí dojde k zpomalení odbourávání a tím se prodlužuje její účinek. Jako inhibitory, které jsou v současnosti schválené, se používají tolkapon a entakapon (Růžička, 2006).

3.4 ALZHEIMEROVA CHOROBA

Alzheimerova choroba (AD) je nejčastějším neurodegenerativním onemocněním. Více než 35 milionů lidí na celém světě trpí AD a počet pacientů se rychle zvyšuje. S prodlužujícím věkem světové populace, především v zemích s nízkými a středními příjmy, její výskyt stoupá. Důležitou roli v patofyziologii hrají genetické, metabolické a environmentální faktory. Vyznačuje se trvalým poklesem kognitivních funkcí doprovázených nekognitivními symptomy a bývá nejčastější příčinou demence. Kognitivní zhoršení, jakož i vzrůstající zhoršení v aktivitách běžného denního života vede ke zvýšení závislosti pacienta na pomoci ostatních. U většiny pacientů s AD se vyskytují behaviorální a psychologické příznaky demence (BPSD), jako jsou deprese, halucinace a rozrušenost (Yan *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2012; Shibata *et al.*, 2014).

COMT hraje významnou roli v patofyziologii AD, jelikož ovlivňuje metabolismus katecholových neurotransmiterů, jako je dopamin v prefrontální kůře, které se podílejí na pracovní paměti a výkonných funkcích. Narušená výkonná funkce byla zaznamenána u menší skupiny pacientů s AD a je spojená s horším průběhem nemoci a s kratším přežitím. Jako faktor náchylnosti k AD je považován zejména polymorfismus Val158Met v genu pro *COMT*. Navíc jak se zdá, COMT moduluje několik lidských psychických chorob a možnou náchylnost k BPSD u pacientů s AD. S BPSD je spojován i funkční polymorfismus Val158Met (Serretti & Olgiati, 2012; Pereira *et al.*, 2012).

3.5 PORUCHA POZORNOSTI S HYPERAKTIVITOU (ADHD)

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) je jednou z nejčastějších psychických poruch u dětí s prevalencí 5,6 %. Výskyt ADHD u chlapců je čtyřikrát až devětkrát vyšší, než u dívek. Klinické příznaky této poruchy jsou porucha pozornosti, zvýšená impulzivita a hyperaktivita. Tyto příznaky se mohou během dětství měnit (Sun *et al.*, 2014). V předškolním věku se u dětí ADHD projevuje např. malou výdrží u her, nadměrným vzdorem a motorickým neklidem. Nejčastěji se ale porucha projevuje v mladším školním věku, kdy se objevuje nepozornost, impulzivita, poruchy učení a tendence k agresivnímu chování vůči druhým. V pubertálním období se k nepozornosti přidávají navíc problémy s organizací, agresivní až delikventní chování, emoční nevyrovnanost a zneužívání návykových látek (Theiner, 2012). Přibližně 30 – 50 % má přetrvávající potíže i v dospělosti a to vede k nežádoucím následkům, jako problémy se vzděláním, v zaměstnání či v osobním životě. Míra hyperaktivity a impulzivity se s věkem snižuje, avšak poruchy koncentrace pozornosti a zhoršené organizační schopnosti zůstávají a přidávají se výbušné stavy, stresová intolerance a podléhání závislostem (Drtilková & Theiner, 2008; Sun *et al.*, 2014).

ADHD je multifaktoriální porucha s genetickou predispozicí a polygenní dědičností v 70 – 90 % případů. Na jejím vzniku se podílí jak genetické faktory, tak i faktory prostředí. Na základě dosavadních studií bylo zjištěno, že jednotlivé geny zodpovědné za výskyt ADHD neexistují. Podíl na vzniku má ale poměrně velké množství kandidátních genů. Studie se zaměřují nejvíce na geny mající souvislost s dopaminovým systémem, mezi nimiž se nachází i gen *COMT* (Kuželová *et al.*, 2014; Ozturk *et al.*, 2016; Goetz, 2009). Bylo zjištěno, že klinické příznaky jsou zapříčiněny strukturálními a funkčními odchylkami v PFC. Prefrontální kortex je primární pro zprostředkování exekutivních funkcí, které jsou důležité pro cílené chování, včetně plánování, udržování pozornosti, flexibility chování atd. Předpokládá se, že deficity v exekutivních funkcích vedou k symptomům vyskytujícím se u pacientů s ADHD. PFC je citlivý na své neurochemické prostředí, takže hypodopaminerní i hyperdopaminerní stavy jeho funkce poškozují (Sun *et al.*, 2014; Bellgrove *et al.*, 2005).

Gen *COMT* kóduje enzym katalyzující inaktivaci dopaminu a tento enzym je zodpovědný za 60 % degradace dopaminu v prefrontálním kortexu. *COMT* je považován za kandidátní gen v etiopatogenezi ADHD, díky roli v dopaminové neurotransmisi a také kvůli polymorfismu Val158Met. Vysoká aktivita varianty Val tohoto polymorfismu degraduje dopamin třikrát až čtyřikrát rychleji než méně účinná varianta Met tohoto polymorfismu. Proto se předpokládá, že se tento polymorfismus podílí na hypodopaminergním stavu u ADHD (Sun *et al.*, 2014; Bellgrove *et al.*, 2005).

3.6 OBSEDANTNĚ-KOMPULZIVNÍ PORUCHA

Obsedantně-kompulsivní porucha (OCD) je velice častá psychická porucha, která postihuje 1 – 3 % populace. Charakterizují ji neodbytné myšlenky nebo obrazy, které zesilují úzkost a pacient se pomocí rituálů a opakujících se činů tuto úzkost snaží zmírnit. Těmi nejčastějšími příznaky jsou obavy z kontaminace, které jsou doprovázeny častým umýváním, a obava z poškození sebe sama nebo ostatních následovaná neustálou kontrolou (Stein, 2002; Karayiorgou *et al.*, 1997; Meira-Lima *et al.*, 2004).

Zatím je nejasná jak její genetická architektura, tak význam jednotlivých genů pro toto onemocnění, ale předpokládané patofyziologické zahrnutí monoaminů vedlo k asociačním studiím serotonergních a dopaminergních kandidátních genů. Pozitivní výsledky byly nalezeny u několika genů, mezi nimiž byl i gen *COMT*, ovšem výsledky zůstávají nejednoznačné (Karayiorgou *et al.*, 1997). Co se týče mechanismu, zapojení genu *COMT* do OCD pravděpodobně odráží jeho roli v modulaci kortikálního metabolismu dopaminu. Pooley *et al.* (2007) předpokládají spojení mezi OCD a alelou Met, což odráží nižší enzymovou aktivitu a to má za důsledek zvýšení kortikální signalizace dopaminem, ve srovnání s alelou Val (Pooley *et al.*, 2007).

3.7 MENTÁLNÍ ANOREXIE

Mentální anorexie (AN) je velmi častá, zhoršující se psychiatrická porucha příjmu potravy, charakteristická velkou ztrátou tělesné hmotnosti a zkreslenou představou o svém těle. Z 90 % postihuje ženy, především dospívající dívky. *COMT* je kandidátním genem pro zprostředkování náchylnosti k AN, protože se podílí na katabolismu dopaminu a protože jeho funkční polymorfismus Val158Met určuje vysokou, či nízkou enzymovou aktivitu alel (Frisch *et al.*, 2001)

Frisch *et al.* (2001) provedli studii polymorfismu Val158Met genu *COMT* u 51 židovských pacientek trpících mentální anorexií a jejich rodičů. Jejich výzkum prokázal spojení mezi vysokou aktivitou genu *COMT* a mentální anorexií, přičemž bylo naznačeno, že tento gen může přispívat ke genetické náchylnosti k tomuto onemocnění. Skutečnost, že u jedinců homozygotních pro alelu Val s vysokou enzymovou aktivitou hrozí dvakrát větší riziko rozvinutí AN, může naznačovat recesivní mechanismus. Je tedy možné přiřadit toto zjištění k biologické aktivitě enzymu COMT v kontextu katecholaminů a katecholesterogenových systémů (Frisch *et al.*, 2001).

3.8 KARCINOM PRSU

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Příčinou je výskyt mnohočetných mutací způsobujících klonální expanzi jejímž výsledkem je invazivní a metastatický růst. Přesná příčina není dosud známá, ale předpokládá se kombinace několika různých faktorů. Za jednu z potenciálních příčin vzniku rakoviny prsu je považováno dlouhodobé vystavování estrogenům. Již v roce 1932 provedl Lacassagne experiment, kde bylo prokázáno spojení mezi vytvořením nádoru mléčných žláz u koček po podání estradiol benzoátů. Po tomto pokusu bylo provedeno ještě několik dalších, kde bylo rovněž prokázáno nádorové bujení v souvislosti s estrogeny (Heger *et al.*, 2014).

Estrogeny mají totiž mitogenní účinky na hormonálně citlivé tkáně, jako jsou děloha a prsa. Proto se v současné době zaměřil výzkum právě na možný karcinogenní vliv metabolitů estrogenu (Zhu&Conney, 1998). V těle jsou estrogeny nejprve hydroxylovány na 2- a 4-hydroxyestradiol (2-OH, 4-OH) a poté jsou tyto deriváty pomocí enzymu COMT O-methylací převáděny na 2- a 4-methoxyestradiol. Hydroxylové deriváty estrogenů interakcí s DNA způsobují tvorbu aduktů a to vede k oxidativnímu poškození DNA, čímž se zvyšuje riziko vzniku karcinomu. Na iniciaci karcinogenních procesů se podílí zejména 4-hydroxyestradiol, který může být oxidován na estrogen -3,4-chinony, které reagují s DNA a vytvářejí mutace, způsobující rozvoj nádorů (Heger *et al.*, 2014; Schendzielorz *et al.*, 2011). O-methylace zprostředkovávaná COMT je důležitá pro inaktivaci estrogenů. Nízká aktivita COMT, vede k hromadění metabolitů estrogenu v těle a tím zvyšuje riziko karcinomu prsu (Lavigne *et al.*, 1997; Thompson *et al.*, 1998; Millikan *et al.*, 1998).

Vědci se domnívají, že na rakovinu by mohlo mít vliv pravidelné pití zeleného čaje. Estrogeny, estradiol a estrony jsou metabolizovány na katecholové estrogeny a metabolity estrogenů. COMT katalyzuje O-methylaci těchto karcinogenních estrogenů na methoxyestradiol a methoxyestron a také katalyzuje O-methylaci čajových polyfenolů. Genotyp Met/Met polymorfismu Val158Met je spojen se sníženou aktivitou enzymu COMT a to může vést k vyššímu množství karcinogenních estrogenů a tím k vyššímu riziku rozvoje rakoviny. Bylo provedeno mnoho studií, avšak většina z nich toto tvrzení neprokázala (Shrubsole *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2003). Ovšem existují mechanismy, kterými může COMT a zelený čaj reagovat, aby ovlivnili riziko rakoviny prsu. Snížená aktivita enzymu může sice vést ke zvýšené hladině katecholových estrogenů, avšak na druhou stranu může vést k pomalejšímu metabolismu čajových polyfenolů, které mají antiestrogenní účinky (Shrubsole *et al.*, 2009).

3.9 COMT A SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) je geneticky komplexní endokrinní choroba, která postihuje přibližně 5 – 8 % žen v reprodukčním věku. Projevuje se chronickou anovulací v důsledku zástavy růstu folikulů, menstruační dysfunkcí, hyperandrogenémií ovariálního původu a neplodností. Pozdní rizika PCOS jsou spojena se vznikem metabolických aberací včetně inzulínové rezistence s rizikem vzniku diabetu II. typu. Předpokládá se, že defekty v metabolismu ovariálních steroidů přispívají k zastavení růstu folikulů a abnormální produkci steroidních ovariálních hormonů, což je charakteristické pro PCOS (Azziz *et al.*, 2004; Hill *et al.*, 2012; Vrbíková, 2003).

Navrhovaným možným mechanismem folikulárního růstu je nadbytek 2- methoxyestradiolu, který zastavuje proliferaci granulocytů a redukuje stereogenezi. Působením COMT na 2- hydroxyestradiol je tvořen 2- methoxyestradiol. Zvýšená činnost COMT a tedy zvýšená produkce 2- methoxyestradiolu vede k ovariální dysfunkci, která je spojená s PCOS (Hill *et al.*, 2012).

4 SEXUÁLNÍ DIMORFISMUS

Pohlaví je důležitý faktor hrající určitou roli v neurovědě a v psychiatrii. Poměrně dost parametrů mozkové funkce a struktury se liší mezi muži a ženami a velké množství psychiatrických chorob vykazuje pohlavní rozdíly v jedné nebo více proměnných, jako je výskyt, věk na počátku, klinické rysy a výsledek. Tyto rozdíly jsou obvykle přisuzovány primárně vlivu pohlavních hormonů a akci genů pohlavních chromozomů. Existují důkazy o přispívání autozomálních genů k pohlavní rozdílnosti v predispozici k psychiatrickým fenotypům (Harrison *et al.*, 2008).

Chromozomální lokusy podílející se na zvýšené náchylnosti k depresi, neuroticismu, obsedantně-kompulsivní poruše a autismu se mezi muži a ženami liší. Například dědičnost deprese je větší u žen než u mužů (Harrison *et al.*, 2008). Katechol-O-methyltransferáza v normálním mozku prokazuje sexuální dimorfismus, který se podílí a dává podnět k odlišnému zapojení do psychiatrických poruch u mužů a žen (Harrison *et al.*, 2008).

Pro sexuální dimorfismus existuje celá řada důkazů. Například u knockoutovaných myši se mezi samcem a samicí liší neurochemický a behaviorální fenotyp, enzymová aktivita COMT v lidském mozku je vyšší u žen, než u mužů a polymorfismus Val158Met má protichůdné účinky na PFC u muže a ženy s velokardiofaciálním syndromem (Pooley *et al.*, 2007). Studie Chen *et al.* (2004) prokázala v PFC nezávisle na genotypu o 17% vyšší aktivitu genu *COMT* u mužů, než u žen (Chen *et al.*, 2004).

5 COMT A BOLEST

Vnímání bolesti je velice subjektivní a liší se u každého člověka. Někteří lidé mají vyšší práh bolesti jiní nižší. To je dáno komplexem interakcí aferentního sensorického vstupu a kognitivního zpracování tohoto stimulu (Coghill *et al.*, 2003). Zkušenost s bolestí je modulována na všech úrovních nervové osy. Za průkazné modulátory bolesti je považováno několik mozkových sítí a studie prokázaly, že do potlačování nocicepce jsou zapojeny prefrontální části mozku (Petrovic *et al.*, 2002). Navrhovanou společnou cestou pro tyto mechanismy je odvod sestupného obranného systému bolesti, který je částečně modulován centrálním katecholaminergním systémem (Basbaum *et al.*, 1978). Funkce tohoto systému je geneticky ovlivňována aktivitou enzymu rozkládajícího katecholaminy - COMT (Lotta *et al.*, 1995).

Jednonukleotidový polymorfismus Val158Met byl dříve spojován s paměťovou funkcí (Tan *et al.*, 2007), úzkostí (Drabant *et al.*, 2006) a regulací senzitivity bolesti. U jedinců homozygotních pro alelu Met bylo zjištěno, že mají zvýšenou citlivost během trvalé opakující se stimulace bolesti, ale při jednorázové stimulaci bolesti toto neplatí, na rozdíl od homozygotů pro alelu Val (Diatchenko *et al.*, 2006; Zubieta *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2004). Toto naznačuje, že COMT ovlivňuje centrální modulaci bolesti.

6 METHYLACE DNA

Epigenetika je vědní podobor genetiky zabývající se studiem dědičných, reverzibilních forem regulace genu, které nejsou způsobeny změnami sekvencí DNA. Epigenetická regulace vede k poměrně stabilním změnám, které případně ovlivňuje řada dalších faktorů, jako je životní styl, prostředí, nemoci, věk a strava. Mezi mechanismy této regulace patří methylace DNA a histonové modifikace, jako methylace, acetylace, fosforylace a ubiquitinace. Nejnovější studie uvádějí, že epigenetika hraje centrální roli u mnoha druhů chorob, jako například u kardiovaskulárních, metabolických, neurologických chorob a v neposlední řadě také u rakoviny (Heerboth *et al.*, 2014; Peng&Zhong, 2015).

Methylace je důležitým znakem biotransformační dráhy pro velké množství léků a xenobiotických sloučenin. K methylaci DNA dochází kovalentním přidáním methylové skupiny na 5'uhlík cytosinu v dinukleotidech CpG (Cytosin-fosfát-Guanin) za vzniku 5methylcytosinu. Přenos methylové skupiny z S-Adenosyl-L-methioninu na pátý uhlík cytosinu katalyzují DNA-methyltransferázy (DNMT). Dinukleotidy CpG jsou v genomu rozloženy nerovnoměrně a vyskytují se v hustých kapsách nazývaných CpG ostrovy. DNA methylace je důležitá pro řádnou genovou regulaci, chromozomální stabilitu a rodičovský otisk. Hraje také důležitou roli v dlouhodobé tiché genové expresi (Saito *et al.*, 2001; Peng&Zhong, 2015; Weinshilboum *et al.*, 1999; Chen *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2008).

6.1 COMT VE SPOJITOSTI S METHYLACÍ

COMT patří mezi enzymy podílející se na methylaci, neboť katalyzuje přeměnu methylové skupiny z S-Adenosylmethioninu na katecholaminy. Polymorfismus Val158Met ovlivňuje schéma DNA methylace v genu *COMT*. Methylace CpG míst nebo genomových oblastí, ve kterých jsou báze cytosin a guanin propojeny fosfodiesterovou vazbou, může následně ovlivnit schéma genové exprese a funkci proteinů. Exprese *COMT* je regulována genetickými a epigenetickými faktory což by mohlo představovat potencionální mechanismus, jenž je základem hlášených interakcí mezi polymorfismem Val158Met a faktory prostředí a vyžaduje další pozornost (Norrholm *et al.*, 2013).

7 COMT A ZÁVISLOSTI

Návykové látky zvyšují dopaminergní přenos v mozku a jelikož má COMT zásadní roli při odbourávání dopaminu, je vliv jeho možných polymorfismů, ovlivňujících jeho funkci, dáván do souvislosti právě s výskytem závislostí (Kalivas *et al.*, 1993). Mezi nejvýznamnější návykové látky patří drogy, nikotin a alkohol.

V roce 2015 bylo zaznamenáno na celém světě více než 1,1 bilionu uživatelů tabáku. Z nich 98 % představují kuřáci cigaret a většina z nich je závislá na nikotinu (WHO, 2017; Li, 2006). Nikotin je hlavní složka tabáku s vysokým podílem závislosti. V mozku se nikotin váže na nikotinové receptory a tím dochází k uvolňování dopaminu z neuronů ve ventrální tegmentální oblasti (VTA). Vylučování dopaminu se tělu jeví jako příjemné. Ke vzniku a rozvoji závislosti dochází díky tzv. dopaminové dráze odměny. Tato dráha probíhá od ventrálního tegmentálního středního mozku do prefrontálního kortexu. Dopamin spouští chování spojené s pocitem libosti, jako je např. přijímání potravy, či sexuální aktivity, což je důležité pro přežití druhu. Po uspokojení potřeb nastane pocit sytosti, který celý proces zastaví (Nisell *et al.*, 1994; Pontieri *et al.*, 1996; Pilařová, 2003).

Je známo, že genetické faktory ovlivňují závislost na alkoholu, ale zatím není známá molekulární podstata tohoto děje. Ethanolová euforie je spojená s rychlým zvýšením uvolňování dopaminu v limbických oblastech. Vědci spekulují o možném spojení alely Met genu *COMT* s pitím alkoholu. Vliv přisuzují dopaminergnímu zprostředkování odměňování, neboť ethanol zvyšuje dopaminergní aktivitu v mozku a jedinci s nízkou enzymatickou aktivitou COMT (genotyp Met/Met) vnímají alkohol příjemněji, než ostatní a mohou být snadněji vystaveni závislosti (Bilder *et al.*, 2004; Kauhanen *et al.*, 2000). Alkoholismus je rozdělován na dvě skupiny, typ 1 a typ 2. Alkoholismus typu 2 je spojován s brzkým začátkem a antisociálním impulzivním chováním. Alkoholismus typu 1 je v populaci daleko častější a je charakterizován pozdějším nástupem, kolem 25 let a nepříliš antisociálním chováním. Studie mozku těchto jedinců odhalily, že alkoholismus typu 1 je spojen s dysfunkcí dopaminergní transmise, což se u typu 2 nepotvrdilo (Tiihonen *et al.*, 1999).

V České republice mezi nejrozšířenější drogy patří pervitin. Řadí se mezi tvrdé drogy a užívá se buď šňupáním, nebo je aplikován nitrožilně. U uživatelů pervitinu je až jedenáctinásobně zvýšena náchylnost k psychóze ve srovnání s celkovou populací (Hosák *et al.*, 2008).

8 ZELENÝ ČAJ VE SPOJITOSTI S OBEZITOU A COMT

Zelený čaj je stejně jako černý a oolong čaj vyráběn z listů rostliny *Camellia sinensis L.*, avšak rozdíl mezi těmito čaji je v jejich zpracování. Zelený čaj se zpracovává tak, aby se zabránilo fermentaci a oxidaci, proto obsahuje mnohem větší množství antioxidantních polyfenolových katechinů, než černý čaj. Katechiny jsou důležité pro své antioxidantní a chemoprotektivní účinky. V zeleném čaji jsou obsaženy Gallokatechin, Epikatechin, Epigallokatechin (EGC), Epikatechin-3-gallát a Epigallokatechin-3-gallát (EGCG), který je nejvíce zastoupen a je považován za nejvíce farmakologicky aktivní. Tyto katechiny mimo jiné snižují aktivitu enzymu COMT (Shrubsole *et al.*, 2009; Hodgson *et al.*, 2013; Robert *et al.*, 2015).

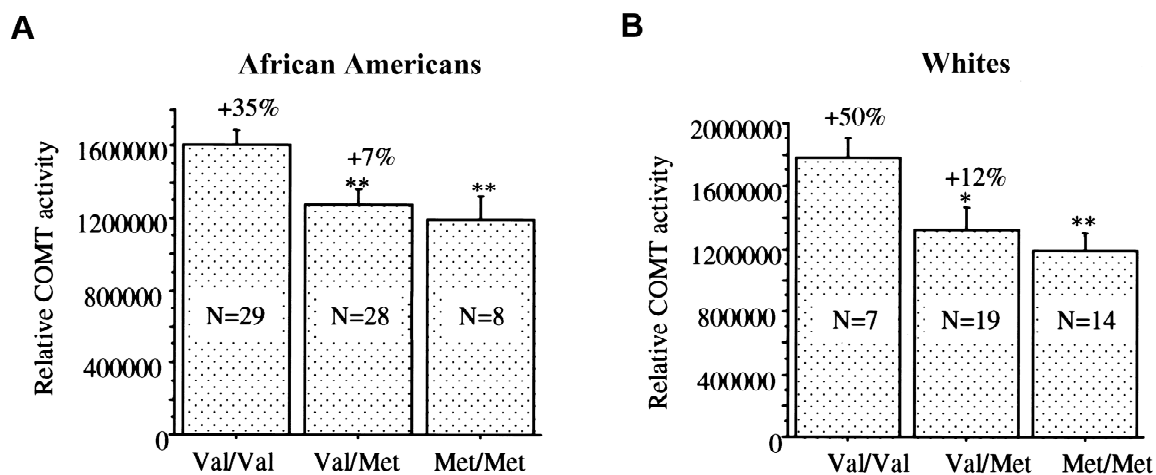
Obezita je globálním zdravotním problémem a její základní příčinou je nerovnováha mezi příjmem a výdejem energie. V roce 2016 bylo zaznamenáno více než 1,9 bilionů dospělých lidí s nadváhou, z toho 650 milionů bylo obézních. V zásadě existují pouze dva způsoby léčby obezity a to snížení příjmu energie, nebo zvýšení výdeje energie (Dulloo *et al.*, 1999; Obesity and overweight, 2018, *World health organization* [online]).

Sympatický nervový systém (SNS) hraje důležitou roli v regulaci oxidace tuků a výdeje energie, neboť termogeneze a oxidace tuků jsou do značné míry pod jeho kontrolou. Látky stimulující nebo prodlužující přítomnost noradrenalinu, který je klíčovým modulátorem aktivity SNS, podporují oxidaci tuků a zvyšují energetický výdej. Katechiny obsažené v zeleném čaji inhibují účinky enzymu COMT čímž prodlužují účinky sympaticky uvolněného noradrenalinu v synaptické štěrbině a stimulují oxidaci tuků a termogenezi. Inhibicí účinku COMT nemůže být noradrenalin degradován a dochází k tomu, že SNS je díky přítomnosti noradrenalinu průběžně stimulován. Noradrenalin se připojuje k β -adrenoceptorům a zvyšuje energetický výdej a oxidaci tuků (Dulloo *et al.*, 1999; Rains *et al.*, 2011; Westerterp-Plantenga, 2010).

Kofein, který je v zeleném čaji také obsažen, inhibuje aktivitu SNS přes inhibici enzymu fosfodiesterázy, která rychle odbourává intracelulární cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), což je signál uvolňovaný v reakci na noradrenalin. Pokud jsou konzumovány společně působí synergicky. Je tedy pravděpodobné, že tyto výtažky zeleného čaje, obsahující kofein a polyfenolové katechiny, mají vliv na tělesnou hmotnost a výdej energie (Rains *et al.*, 2011; Diepvens *et al.*, 2007; Janssens *et al.*, 2016).

9 POPULAČNÍ VÝSKYT GENU COMT

Je známo, že četnost alel i chorob se u různých populací liší. Také aktivita COMT je u některých etnických skupin vyšší než u jiných. U asijské populace se vyskytuje termostabilní COMT^H alela (Val/Val) daleko častěji než v bělošské populaci. U bělošské populace se ve velké míře vyskytuje termolabilní alela COMT s nízkou aktivitou (polymorfismus Met/Met). Bylo zjištěno, že 50 % bělošské populace jsou homozygoti (25 % Val/Val a 25 % Met/Met) a zbylých 50 % jsou heterozygoti Val/Met (Palmatier *et al.*, 1999; Hursel *et al.*, 2011). Ve studii Chen *et al.*, (2004) byl porovnán efekt polymorfismu Val158Met na aktivitu enzymu COMT u bělošské a afroamerické populace. Nebyl zde shledán žádný významný rozdíl mezi genotypem Val/Met a rasou.



Obr. 5: Srovnání genotypů afroamerické populace s bělošskou populací (Převzato a upraveno dle Chen *et al.*, 2004).

V roce 2017 bylo v genetické laboratoři GENLABS vyšetřeno 135 jedinců pocházejících z české populace, z toho 86 žen a 49 mužů, u kterých byl testován pomocí metody PCR-RFLP (polymerázová řetězová reakce a polymorfismus restrikčních fragmentů) polymorfismus Val158Met genu *COMT*. Nejvíce zastoupeným genotypem byl heterozygot Val/Met s procentuálním zastoupením 50,4 %, dalším byl homozygot Met/Met s 25,9 % a s nejmenším procentuálním zastoupením 23,7% se vyskytoval homozygot Val/Val.

V následující tabulce jsou uvedeny genotypy s příslušnými počty jedinců a procentuálním zastoupením genotypů *COMT*.

Tab. II: Přehled zastoupení jednotlivých polymorfních genotypů Val158Met v genu *COMT* ve skupině 135 jedinců vyšetřených v genetické laboratoři GENLABS.

| Genotyp Val158Met | Počet jedinců | | Procentuální zastoupení jednotlivých genotypů |
|----------------------|---------------|------|--|
| | ŽENY | MUŽI | |
| Val/Val | 16 | 16 | 23,7 % |
| Val/Met | 45 | 23 | 50,4 % |
| Met/Met | 25 | 10 | 25,9 % |

10 DISKUZE

COMT se díky své funkci a umístění v genomu stává jedním z nejvíce studovaných genů a je vědci dáván do souvislosti se širokým spektrem problémů od psychických chorob přes bolest, závislosti, rakovinu až po regulaci tělesné váhy. Přesto existuje velké množství studií, které si vzájemně odporují v tvrzeních a řeší, zda má polymorfismus Val158Met souvislost s jednotlivými chorobami, či nikoliv. Jedním z důvodů rozdílnosti výsledků prováděných studií je zřejmě odlišná etnická příslušnost testovaných jedinců. Neboť existují důkazy, že aktivita *COMT* je mezi jednotlivými etniky různá. Dalším možným důvodem je fakt, že většina prováděných experimentů není analyzována u jednotlivých pohlaví zvlášť. Bylo dokázáno, že výskyt jednotlivých genotypů se liší mezi muži a ženami, a že muži vykazují v prefrontálním kortexu vyšší aktivitu genu *COMT* než ženy.

Asi nejčastěji je *COMT* spojován se schizofrenií. Možný efekt polymorfismu Val158Met v etiopatogenezi schizofrenie potvrdily například studie Egan *et al.* (2001), Shifman *et al.* (2002); Kremer *et al.* (2003). Opačné výsledky prokázaly studie Chen *et al.* (1999); Fan *et al.* (2005). Rozvoj schizofrenie je také často spojován s užíváním konopí. Studie, kterou provedli Caspi *et al.* (2005) přinesla důkazy, že funkční polymorfismus Val158Met v genu *COMT* a užívání konopí je spojeno s desetinásobným zvýšeným rizikem rozvoje schizofrenie ve věku 26 let u jedinců homozygotních pro alelu valin. U homozygotů pro alelu methionin se užívání konopí, jako rizikový faktor pro rozvoj psychózy nepotvrdil. Ovšem studie, kterou provedli Zammit *et al.* (2011) toto tvrzení nepotvrdila. Nebyl zde zaznamenán žádný důkaz ohledně spojení polymorfismu Val158Met, užívání marihuany a rozvoje schizofrenie.

Další psychickou poruchou spojovanou s *COMT* je Obsedantně-kompulzivní porucha. Karayiorgou *et al.* (1999) ve své studii prokázal spojení nízké aktivity *COMT*, sexuálního dimorfismu a OCD. Studie Pooley *et al.* (2007) prokázala souvislost alely Met polymorfismu Val158Met s Obsedantně-kompulzivní poruchou pouze u jedinců mužského pohlaví. Ovšem existují i studie, které spojitost mezi OCD a Val158Met neshledaly (Meira-Lima *et al.*, 2004).

Vliv genu *COMT* a jeho funkčního polymorfismu na ADHD je i přes veškeré provedené studie zatím nejasný. Předpokládá se vliv genu z několika možných důvodů. Prvním z nich je polymorfismus Val158Met, díky jehož vlivu na aktivitu COMT dochází k výkyvům hladiny dopaminu v PFC. Tyto deficity v exekutivních funkcích vedou k symptomům, které se vyskytují právě u pacientů s ADHD. Dalším důvodem je samotná role COMT v dopaminergní neurotransmisi. Studie Ozturk *et al.* (2016) a Bellgrove *et al.* (2005) nepřinesly žádné důkazy o asociaci genu *COMT* s ADHD. Naopak Eisenberg *et al.* (1999) ve své studii toto spojení potvrdil.

COMT se kvůli klíčovému neurotransmitteru dopaminu spojuje také s Alzheimerovou chorobou. Některé studie (Borroni *et al.*, 2004) potvrzují souvislost polymorfismu Val158Met s behaviorálními a psychotickými příznaky u Alzheimerovy choroby, avšak některé studie (Pereira *et al.*, 2012; Yan *et al.*, 2016) tuto spojitost neprokazují. Jelikož se Alzheimerova choroba vyznačuje poklesem kognitivních funkcí, studie se zabývají vztahem polymorfismu Val158Met a právě již zmíněných kognitivních funkcí. Malhotra *et al.* (2002) za použití Wisconsinského tesu třídění karet ve své studii tento vztah zkoumali. Potvrdili vliv tohoto polymorfismu na kognitivní funkce. Nejlepších výsledků dosahovali jedinci s Met/Met genotypem.

COMT je diskutován také v souvislosti s Parkinsonovou chorobou. Alela Val polymorfismu Val158Met vede k vyšší aktivitě enzymu a tím k nižší hladině dopaminu. Jelikož pacienti s PD mají nedostatek tohoto neurotransmitteru, lze předpokládat, že u jedinců trpících PD a homozygotních pro alelu Val, bude tato hladina extrémně nízká. Naopak u homozygotů Met kvůli snížené funkci enzymu COMT bude hladina dopaminu téměř v normě. Spojitost Parkinsonovy choroby s genem *COMT* se prokázala ve studii Williams-Gray *et al.* (2008). Lin *et al.* (2018) ve své studii zjistil, že alela G vycházející z polymorfismu označovanem v SNP databázi jako rs6269 a vysoká aktivita odpovídající haplotypu GCCG (pro rs6269, rs4633, rs4818, a Val158Met) jsou spojeny se změnami kognitivních funkcí a ovlivňují riziko demence u pacientů s PD. Dále zjistil, že polymorfismus Val158Met nemá sám o sobě souvislost s AD.

Polymorfismus Val158Met je díky své funkci zkoumán také v souvislosti se závislostmi. Důvodem je, že návykové látky, jako jsou drogy, nikotin a alkohol, zvyšují v mozku dopaminergní neurotransmisi. Enzym COMT má zásadní roli v deaktivaci dopaminu, který hraje roli v mechanismu odměňování. Jeho aktivita je modulována polymorfismem Val158Met. Studie zkoumající spojení tohoto polymorfismu se závislostmi doposud nepřinesly jednoznačné výsledky. Hosák *et al.* (2008) zkoumal asociaci polymorfismu Val158Met s psychotickými příznaky u závislosti na pervitinu, avšak žádná spojitost nebyla prokázána. Oproti tomu Li *et al.* (2004) prokázal ve studii závislých na pervitinu nadbytek alely Val. Tiihonen *et al.* (1999) ve své studii zjistil, že alela Met s nízkou aktivitou enzymu je spojená s alkoholismem typu 1. Avšak toto spojení nebylo prokázáno ve studiích Hallikainen *et al.* (2000) a Ishiguro *et al.* (1999). Citlivost k nikotinové závislosti, v níž má roli COMT prokázala studie Li *et al.* (2006).

COMT je pro své účinky spojován i s vnímání bolesti a citlivostí na analgetika, neboť metabolizuje katecholaminy, které jsou zapojeny do modulace bolesti. Dále mu je přičítán vliv na rozvoj rakoviny, díky jeho funkci v odbourávání estrogenů. Při nízké aktivitě enzymu dochází totiž k hromadění estrogenových metabolitů s karcinogenním vlivem. Výsledky provedených studií se také poměrně rozcházejí.

Je známo, že četnost konkrétních genotypů i chorob je u různých populací odlišná. Také aktivita COMT je u některých etnik vyšší než u jiných. Palmatier *et al.* (1999) provedli studii Val158Met polymorfismu, kde srovnávali genotypy jedinců z 30 různých populací. Zjistili, že nejvíce heterozygotů je v Evropě ve srovnání s ostatními geografickými oblastmi.

V roce 2017 bylo v genetické laboratoři GENLABS vyšetřeno celkem 135 jedinců, u nichž byl testován polymorfismus Val158Met v genu COMT pomocí metody PCR RFLP. Alela Val je spojena s největší aktivitou enzymu COMT, alela Met naopak s nejnižší aktivitou enzymu. Nejvíce zastoupen byl heterozygotní genotyp Val/Met s procentuálním zastoupením 50,4 %, dalším byl homozygot Met/Met s 25,9 % a s nejnižším procentuálním zastoupením 23,7 % se vyskytoval homozygot Val/Val. Tyto výsledky odpovídají hodnotám typickým pro bělošskou populaci.

Jelikož dopamin a jeho dráhy souvisí s psychickými poruchami a jelikož COMT je hlavním regulátorem množství dopaminu v PFC vědci předpokládají, že právě COMT se výrazně podílí na těchto poruchách. I přes velké množství provedených studií nelze s jistotou učít, zda má COMT zásadní význam v etiopatogenezi duševních chorob, neboť dosavadní studie jsou dosti rozporuplné. Je možné, že gen má vliv pouze na určité příznaky chorob, jako jsou kognitivní funkce, což bylo potvrzeno v několika studiích (Malhotra *et al.*, 2002; Egan *et al.*, 2001; Bearden *et al.*, 2004).

Publikované studie týkající se genu *COMT* věnují v naprosté většině případů pouze polymorfismu Val158Met a vlivem jiných polymorfismů se v zásadě nezabývají. Ve své rešerši jsem se proto ostatními polymorfismy nezabývala. Budoucí studie by se dle mého názoru měly spíše zaměřit na možný vliv celého haplotypu, než pouze na význam jediného polymorfismu. Spojení více polymorfismů do haplotypu totiž prokazatelně zvyšuje aktivitu enzymu COMT, která je prokazatelně ovlivňována také pohlavím jedince, a to by mohlo mít větší význam v etiopatogenezi určitých chorob.

Pro jasné potvrzení významu genu *COMT* by v následujících studiích bylo dobré zaměřit se na jedince stejného pohlaví a stejné etnické národnosti. Z předchozích výkumů je zřejmé, že se aktivita enzymu COMT mezi populacemi liší. Proto pokud v prováděné studii pacient a kontrolní skupina z nějakého důvodu nesdílejí stejnou etnickou příslušnost, je četnost konkrétních genotypů v těchto dvou skupinách odlišná a tím dochází ke zkreslování výsledků. Především by bylo dobré provést shrnující metaanalýzu získaných dat, jelikož právě metaanalýza patří mezi nejsilnější nástroje pro zhodnocení problematiky, kdy jednotlivé studie přináší rozdílné výsledky nebo si přímo odporují. Tím by se nejjasněji ukázal význam genu *COMT* v souvislosti s již popsányými onemocněními.

11 ZÁVĚR

V rámci bakalářské práce byly shrnuty poznatky o genu *COMT* a jeho možné asociaci s různými onemocněními u člověka. *COMT* je v dnešní době předmětem mnoha studií, týkajících se především psychických onemocnění či závislostí a navrhované spektrum jeho působnosti je opravdu široké. Jeho predispoziční vliv by v budoucnu mohl být využit pro predikci náchylnosti k výše popsaným onemocněním a mohl by významně přispět k preventivním opatřením.

12 SEZNAM LITERATURY

1. AXELROD, J.; TOMCHICK, R. (1958): Enzymatic O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols. *J. Biol. Chem.* **233**(3): 702-705. ISSN 0021-9258.
2. AZZIZ, R.; WOODS, K. S.; REYNA, R.; KEY, T.J.; KNOCHENHAUER E. S.; YILDIZ, B. O. (2004): The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *Journal of clinical endocrinology & metabolism.* **89**(6): 2745-2749. ISSN 0021-972X
3. BARRETT, K. E; BOITANO, S.; BARMAN, S. M.; BROOKS, H. L. (2010): Ganong's Review of Medical Physiology. 23. New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 978-0-07-160568-7.
4. BASBAUM, A. I.; FIELDS, H. L. (1978): Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Annals of Neurology.* **4**(5): 451-462. ISSN 0364-5134.
5. BEARDEN, C. E.; JAWAD, A. F.; LYNCH, D. R. et al. (2004): Effects of a Functional COMT Polymorphism on Prefrontal Cognitive Function in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome. *American journal of psychiatry.* **161**(9): 1700-1702. ISSN 0002-953X
6. BELLGROVE, M. A.; DOMSCHKE, K.; HAWI, Z.; KIRLEY, A.; MULLINS, C.; ROBERTSON, I. H.; GILL, M. (2005): The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Experimental brain research.* **3**(163): 352-360. ISSN 0014-4819.
7. BILDER, R. M.; VOLAVKA, J.; LACHMAN, H. M.; GRACE, A. A. (2004): The Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism: Relations to the Tonic-Phasic Dopamine Hypothesis and Neuropsychiatric Phenotypes. *Neuropsychopharmacology.* **29**(11): 1943-1961. ISSN 0893-133X
8. BONIFÁCIO, M. J.; PALMA, P. N.; ALMEIDA, L.; SOARES-DA-SILVA, P. (2007): Catechol-O-methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS drug reviews.* **13**(3): 352-379. ISSN 1080-563X.
9. BORRONI, B.; AGOSTI, C.; ARCHETTI, S.; COSTANZI, C.; BONOMI, S.; GHIANDA, D.; LENZI, G. L.; CAIMI, L.; DI LUCA, M.; PADOVANI, A. (2004): Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism is associated with risk of psychosis in Alzheimer Disease. *Neuroscience letters.* **370**(2-3): 127-129
10. CASPI, A.; MOFFITT, T. E.; CANNON, M.; MCCLAY, J.; MURRAY, R.; HARRINGTON, H.; et al. (2005): Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biological Psychiatry.* **57**(10): 1117-1127. ISSN 00063223.

11. CHEN, C.; LEE, Y.; LIU, M.; WEI, F.; KOONG, F.; HWU, H.; HSIAO, K. (1996): Identification of a BglII polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene, and association study with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* **67**(6): 556-559. ISSN 0148-7299.
12. CHEN, C.; LEE, YR.; CHUNG, MY.; WEI, FC.; KOONG, FJ.; SHAW, CK.; YEH, JI.; HSIAO, KJ. (1999): Systematic Mutation Analysis of the Catechol O-Methyltransferase Gene as a Candidate Gene for Schizophrenia. *American journal of psychiatry*. **156**(8): 1273-1275. ISSN 0002-953X.
13. CHEN, J.; LIPSKA, B. K.; HALIM, N., et al. (2004): Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *The American Journal of Human Genetics.*, **75**(5): 807-821. ISSN 0002-9297.
14. CHEN, Z.; RIGGS, A. D. (2011): DNA Methylation and Demethylation in Mammals. *Journal of biological chemistry*. **286**(21): 18347-18353. ISSN 0021-9258.
15. COGHILL, R. C.; MCHAFFIE, J. G.; YEN, Y. (2003): Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Biological psychiatry*. **100**(14): 8538-8542. ISSN 0027-8424.
16. DAVID, S. P.; JOHNSTONE, E.; GRIFFITHS, S-E.; MURPHY, M.; YUDKIN, P.; MANT, D.; WALTON, R. (2002): No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A>G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics*. **12**(3): 265-268. ISSN 0960-314X.
17. DIATCHENKO, L.; SLADE, G. D.; NACKLEY, A. G.; et al. (2005): Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*. **14**(1), 135-143. ISSN 0964-6906.
18. DIATCHENKO, L.; NACKLEY, A. G.; SLADE, G. D.; BHALANG, K.; BELFER, I.; MAX, M. B.; GOLDMAN, D.; MAIXNER, W. (2006): Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. **125**(3): 216-224. ISSN 0304-3959.
19. DIEPVEN, K.; WESTERTERP, K. R.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. (2007): Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *American journal of physiology-regulatory integrative and comparative physiology*. **292**(1): R77-R85. ISSN 0363-6119.
20. DRABANT, E. M.; HARIRI, A. R.; MEYER-LINDENBERG, A.; MUNOZ, K. E.; MATTAY, V. S.; KOLACHANA, B. S.; EGAN, M. F.; WEINBERGER, D. R. (2007): Catechol O-methyltransferase Val158Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Archives of general psychiatry*. **63**(12): 1396-1406. ISSN 0003-990X.

21. DRTÍLKOVÁ, I. a P. THEINER.(2008): Klinické a biologické markery perzistentní formy hyperkinetické poruchy (ADHD). *Česká a slovenská psychiatrie*. **104**(4): 167-171.
22. DU, L.; MERALI, Z.; POULTER, M. O.; PALKOVITS, M.; FALUDI, G.; ANISMAN, H. (2014): Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and altered COMT gene expression in the prefrontal cortex of suicide brains. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. **50**: 178-183. ISSN 0278-5846.
23. DULLOO, A. G.; DURET, C.; ROHRER, D.; GIRARDIER, L.; MENSI, N.; FATHI, M.; CHANTRE, P.; VANDERMANDER, J. (1999): Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *American journal of clinical nutrition*. **70**(6): 1040-1045. ISSN 0002-9165.
24. EGAN, M. F.; GOLDBERG, T. E.; KOLACHANA, B. S. et al (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. **10**(6): 589-597. ISSN 1359-4184.
25. EISENBERG, J.; MEI-TAL, G.; STEINBERG, A.; TARTAKOVSKY, E.; ZOHAR, A.; GRITSENKO, I.; et al. (1999): Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *American journal of medical genetics*. **88**(5): 497-502. ISSN 0148-7299.
26. FAN, J-B; ZHANG, C-S; GU, N-F; et al. (2005): Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis. *Biological psychiatry*. **57**(2): 139-144. ISSN 0006-3223.
27. FOLTYNIE, T.; GOLDBERG, T. E.; LEWIS, S. G. J.; BLACKWELL, A. D.; KOLACHANA, B. S.; WEINBERGER, D. R.; ROBBINS, T. W.; BARKER, R. A. (2004): Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Movement Disorders*. **19**(8): 885-891. ISSN 0885-3185.
28. FRISCH, A.; LAUFER, N.; DANZIGER, Y.; MICHAELOVSKY, E.; LEOR, S.; CAREL, C.; STEIN, D.; FENIG, S.; MIMOUNI, M. (2001): Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Molecular Psychiatry*. **6**(2): 243-245. ISSN 1359-4184.
29. GOETZ, M., MUDr. (2009): Současný pohled na léčbu ADHD. *Remedia*. (3): 190-196.
30. GROSSMAN, M.H; CREVELING, C.R.; RYBCZYNSKI, R.; BRAVERMAN, M.; ISERSKY, C.; BREAKFIELD, X.O. (1985): Soluble and Particulate Forms of Rat Catechol-O- Methyltransferase Distinguished by Gel Electrophoresis and Immune Fixation. *Journal of Neurochemistry*. **44**(2): 421-432. ISSN 0022-3042.

31. GROSSMAN, M. H.; EMANUEL, B. S.; BUDARF, M. L. (1992): Chromosomal mapping of the human catechol-O- methyltransferase gene to 22q11.1– q11.2. *Genomics*. **12**(4): 822-825. ISSN 0888-7543.
32. GULDBERG, H. C.; MARSDEN, C. A (1975): Catechol-O-Methyl Transferase: Pharmacological Aspects and Physiological Role. *Pharmacological Reviews*. **27**(2): 135-206. ISSN 0031-6997.
33. HALLIKAINEN, T.; LACHMAN, H.; SAITO, T.; VOLAVKA, J.; KAUKANEN, J.; SALONEN, J. T.; RYYNANEN, O. P.; KOULU, M. (2000): Lack of association between the functional variant of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *American journal of medical genetics*. **96**(3): 348-352. ISSN 0148-7299.
34. HAMPL, R., Prof. RNDr DrSc. (2015): 1. Osnova přednášky „HORMONY“ pro posluchače biochemie na přírodovědecké fakultě UK v Praze. Str. 1-48.
35. HANDOKO, H. Y.; NYHOLT, D. R.; HAYWARD, N. K.; NERTNEY, D. A.; HANNAH, D. E.; WINDUS, L. C. et al. (2005): Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. **10**(6): 589-597. ISSN 1359-4184.
36. HARRISON, P. J.; TUNBRIDGE, E. M. (2008): Catechol-O-Methyltransferase (COMT): A Gene Contributing to Sex Differences in Brain Function and to Sexual Dimorphism in the Predisposition to Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology*. **33**(13): 3037-3045. ISSN 0893-133x.
37. HEERBOTH, S.; LAPINSKA, K.; SNYDER, N.; LEARY, M.; ROLLINSON, S.; SARKAR, S. (2014): Use of Epigenetic Drugs in Disease: An Overview. *Genetics & epigenetics*. **6**. ISSN 1179-237X.
38. HEGER, Z.; ZÍTKA, O.; ADAM, V.; KIZEK, R. (2014): Rizika spojená s expozicí estrogenům a sloučeninám s estrogení aktivitou a možnosti jejich eliminace z vodního prostředí. *Journal of Metallomics and Nanotechnologies*. **2**: 44-51.
39. HILL, L. D.; EWENS, K. G.; MAHER, B. S.; YORK, T. P.; LEGRO, R. S.; DUNAIF, A.; STRAUSS, J. F. (2012): Catechol-O-methyltransferase (COMT) single nucleotide polymorphisms and haplotypes are not major risk factors for polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. **350** (1): 72-77. ISSN 0303-7207
40. HODGSON, A. B.; RANDELL, R. K.; JEUKENDRUP, A. E. (2013): The Effect of Green Tea Extract on Fat Oxidation at Rest and during Exercise: Evidence of Efficacy and Proposed Mechanisms. *Advances in nutrition*. **4**(2): 129-140. ISSN 2161-8313.

41. HOSÁK, L.; HANUŠOVÁ, A.; BERÁNEK, M.; ČERMÁKOVÁ, E. (2008): Polymorfismus Val158Met genu pro katechol-O-methyltransferázu a psychotické příznaky u závislosti na metamfetaminu. *Čes. a slov. Psychiat.* **104**(3): 109-114.
42. HUANG, E.; ZAI, C. C.; LISOWAY, A., et al. (2016): Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *International journal of neuropsychopharmacology.* **19**(5): ISSN 1461-1457.
43. HURSEL, R.; VIECHTBAUER, W.; DULLOO, A. G.; TREMBLAY, A.; TAPPY, L.; RUMPLER, W.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. (2011): The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. *Obesity reviews.* **12**(7): E573-E581. ISSN 1467-7881.
44. ISHIGURO, H.; SHIBUYA, TH.; TORU, M.; SAITO, T.; ARINAMI, T. (1999): Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatric genetics.* **9**(3): 135-138. ISSN 0955-8829.
45. JANSSENS, P. L. H. R.; HURSEL, R.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. (2016): Nutraceuticals for body-weight management: The role of green tea catechins. *Physiology & behavior.* **162**: 83-87. ISSN 0031-9384.
46. KALIVAS, P. W. (1993): Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain research reviews.* **18**(1): 75-113. ISSN 0165-0173.
47. KARAYIORGOU, M.; ALTEMUS, M.; GALKE, B. L.; GOLDMAN, D.; MURPHY, D. L.; OTT, J.; GOGOS, J. A. (1997): Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **94**(9), 4572-4575. ISSN 0027-8424.
48. KARAYIORGOU, M.; SOBIN, C.; BLUNDELL, M. L.; GALKE, B. L.; MALINOVA, L.; GOLDBERG, P.; OTT, J.; GOGOS, J. A. (1999): Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry.* **45**(9): 1178-1189. ISSN 0006-3223.
49. KARAYIORGOU, M.; SIMON, T. J.; GOGOS, J. A. (2010): 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience.* **11**(6): 402-416. ISSN 1471-0048.
50. KAROUM, F.; CHRAPUSTA, S. J.; EGAN, M. F. (1994): 3-Methoxytyramine Is the Major Metabolite of Released Dopamine in the Rat Frontal Cortex: Reassessment of the Effects of Antipsychotics on the Dynamics of Dopamine Release and Metabolism in the Frontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Striatum by a Simple 2- pool model. *Journal of Neurochemistry.* **63**(3): 972-979. ISSN 0022-3042.

51. KAUKANEN, J.; HALLIKAINEN, T.; TUOMAINEN, T. P.; KOULU, M.; KARVONEN, M. K.; SALONEN, J. T.; TIIHONEN, J. (2000): Association Between the Functional Polymorphism of Catechol-O-Methyltransferase Gene and Alcohol Consumption Among Social Drinkers. *Alcoholism-clinical and experimental research*. **24**(2): 135-139. ISSN 0145-6008.
52. KIM, H.; NEUBERT, J. K.; SAN MIGUEL, A.; XU, K.; KRISHNARAJU, R. K.; IADAROLA, M. J.; GOLDMAN, D.; DIONNE, R. A. (2004): Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. **109**(3): 488-496. ISSN 0304-3959.
53. KIM, J. K.; SAMARANAYAKE, M.; PRADHAN, S. (2008): Epigenetic mechanisms in mammals. *Cellular and molecular life sciences*. **66**(4): 596-612. ISSN 1420-682X.
54. KREMER, I.; PINTO, M.; MURAD, I.; et al., (2003): Family-based and case-control study of catechol-O-methyltransferase in schizophrenia among Palestinian Arabs. *American journal of medical genetics part b-neuropsychiatric genetics*. **119B**(1): 35-39. ISSN 0148-7299.
55. KUŽELOVÁ, H.; MACEK, M.; RABOCH, J.; PTÁČEK, R. (2014): Genetická variabilita u poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. (4), 423–427.
56. LAVIGNE, J. A.; HELZLSOUER, K. J.; HUANG, H.; et al. (1997): An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer research*. **57**(24): 5493-5497. ISSN 0008-5472.
57. LEDVINA, M.; STOKLASOVÁ, A.; CERMAN, J. (2004): Biochemie pro studující medicíny I. a II. díl. 1. Praha, ISBN 978-80-246-1414-4.
58. LI, T.; CHEN, C.; HU, X.; BALL, D.; LIN, S-K; CHEN, W.; SHAM, P. C.; et al. (2004): Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *American journal of medical genetics part b-neuropsychiatric genetics*. **129B**(1): 120-124. ISSN 0148-7299.
59. LI, M. D. (2006): The Genetics of Nicotine Dependence. **8**(2), 158-164. ISSN 1523-3812.
60. LIN, C-H.; FAN, J-Y.; LIN, H.; CHANG, C-W.; WU, Y-R. (2018): Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with cognitive decline in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. s1-6.
61. LOTTA, T.; VIDGREN, J.; TILGMANN, C.; ULMANEN, C.; MELEN, K.; JULKUNEN, I.; TASKINEN, J. (1995): Kinetics of Human Soluble and Membrane-Bound Catechol O-Methyltransferase: A Revised Mechanism and Description of the Thermolabile Variant of the Enzyme. *Biochemistry*. **34**(13): 4202-4210. ISSN 0006-2960.

62. LUNDSTRÖM, K.; TENHUNEN, J.; TILGMANN, C.; KARHUNEN, T.; PANULA, P.; ULMANEN, I. (1995): Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochimica et Biophysica Acta*. **1251**(1): 1-10. ISSN 0167-4838.
63. MALÁ, E., DOC. MUDR. CSc. (2008): Diagnóza schizofrenie v dětství a v adolescenci. *Pediatric pro praxi*. **9**(5): 282-284.
64. MALHOTRA, A. K.; KESTLER, L. J.; MAZZANTI, C.; BATES, J. A.; GOLDBERG, T.; GOLDMAN, D. (2002): A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry*. **159**(4): 652-654. ISSN 0002-953x.
65. MAYNARD, T. M.; HASKELL, G. T.; LIEBERMAN, J. A.; LAMANTIA, A. (2002): 22q11 DS: genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*. **20**(3-5): 407-419. ISSN 07365748.
66. MCKINNEY, E.; WALTON, R.; YUDKIN, P.; et al. (2000): Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics*. **10**: 1-9. ISSN 0960-314X.
67. MEIRA-LIMA, I.; SHAVITT, R. G.; MIGUITA, K.; IKENAGA, E.; MIGUEL, E. C.; VALLADA, H. (2004): Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes, brain and behavior*. **3**(2): 75-79. ISSN 1601-1848.
68. MILLIKAN, R.; PITTMAN, G. S.; TSE, C. K.; DUELL, E.; SAVITZ, D.; MOORMAN, P. G.; BOISSY, R. J.; BELL, D. A. (1998): Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. **19**(11): 1943-1947. ISSN 0143-3334.
69. MIZUNO, Y.; JUNG, M.; FUJISAWA, T. X.; TAKIGUCHI, S.; SHIMADA, K.; SAITO, D. N.; KOSAKA, N.; TOMODA, A. (2017): Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Scientific Reports*, **7**(1). ISSN 2045-2322.
70. MONTAG, C.; JURKIEWICZ, M.; REUTER, M. (2012): The Role of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene in Personality and Related Psychopathological Disorders. *CNS & Neurological disorders-drug targets*. **11**(3): 236-250. ISSN 18715273.
71. MOTLOVÁ, L. (1997): Léčba schizofrenie: Ovlivnění serotoninergního systému – další cesta k zmírnění příznaků. *Vesmír*. (10), 549-550.
72. MRAVEC, B., MUDr., et al. (2007): Neurotransmitery. Bratislava: Slovak Academic Press. ISBN 80-8095-005-9.

73. MURPHY, K. C. (2002): Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *The Lancet*. **359**(9304): 426-430. ISSN 01406736.
74. MURPHY, K. C.; JONES, L. A.; OWEN, M. J. (1999): High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Schizophrenia research*. **56**(10): 940-945. ISSN 0920-9964.
75. NACKLEY, A. G.; SHABALINA, S. A.; TCHIVILEVA, I. E.; SATTERFIELD, K.; KORCHYNSKYI, O.; MAKAROV, S. S.; MAIXNER, W.; DIATCHENKO, L. (2006): Human Catechol- O -Methyltransferase Haplotypes Modulate Protein Expression by Altering mRNA Secondary Structure. *Science*. **314**(5807): 1930-1933. ISSN 0036-8075.
76. NISELL, M.; NOMIKOS, G. G.; SVENSSON, T. H. (1994): Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse*. **16**(1): 36-44. ISSN 0887-4476.
77. NORRHOLM, S. D; JOVANOVIC, T.; SMITH, A. K.; et al. (2013): Differential Genetic and Epigenetic Regulation of catechol-O-methyltransferase is Associated with Impaired Fear Inhibition in Posttraumatic Stress Disorder. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 1-10. ISSN 1662-5153.
78. OOSTERHUIS, B. E.; LAFORGE, K. S.; PROUDNIKOV, D.; et al. (2008): Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants: Possible association of the Val158Met variant with opiate addiction in hispanic women. *American Journal of Medical Genetics Part B*. 793-798. ISSN 1552-4841.
79. OPMEER, E. M.; KORTEKAAS, R.; ALEMAN, A. (2010): Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in Neurobiology*. **92**(2): 112-133. ISSN 03010082.
80. OZTURK, O.; ALACAM, H.; BASAY, B. K.; et al. (2016): The Effect of Single Dose Methylphenidate on Neurometabolites according to COMT Gene Val158Met Polymorphism in the Patient with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Study Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Clinical psychopharmacology and neuroscience*. **14**(2): 184-193. ISSN 1738-1088.
81. PALMATIER, M. A.; KANG, A. M.; KIDD, K. K. (1999): Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biological psychiatry*. **46**(4): 557-567. ISSN 0006-3223.
82. PENG, L.; ZHONG, X. (2015): Epigenetic regulation of drug metabolism and transport. *Acta pharmaceutica sinica b*. **5**(2): 106-112. ISSN 2211-3835.
83. PEREIRA, P. A.; ROMANO-SILVA, M. A.; BICALHO, M. A. C.; et al. (2012): Catechol-O-Methyltransferase Genetic Variant Associated with the Risk of Alzheimer's Disease in a Brazilian Population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. **34**(2): 90-95. ISSN 1420-8008.

84. PETROVIC, P.; INGVAR, M. (2002): Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*. **95**(1): 1-5. ISSN 0304-3959.
85. PILAŘOVÁ, L., MUDr. (2003): Problematika závislosti na nikotinu. *Psychiatrie pro praxi*. **5**, 205-208.
86. PONTIERI, F. E.; TANDA, G.; ORZI, F.; Di CHIARA, G. (1996): Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*. **382**(6588): 255-257. ISSN 0028-0836.
87. POOLEY, E C.; FINEBERG, N.; HARRISON, P. J. (2007): The met158 allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. **12**(6): 556-561. ISSN 1359-4184.
88. RAINS, T. M.; AGARWAL, S.; MAKI, K. C. (2011): Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *Journal of nutritional biochemistry*. **22**(1): 1-7. ISSN 0955-2863.
89. REKTOROVÁ, I., MUDr. (2005): Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika a kognitivní funkce. *Remedia*. (6), 528-533.
90. ROBERTS, J. D.; ROBERTS, M. G.; TARPEY, M. D; WEEKES, J. C; THOMAS, C. H. (2015): The effect of a decaffeinated green tea extract formula on fat oxidation, body composition and exercise performance. *Journal of the international society of sports nutrition*. **12**(1). ISSN 1550-2783.
91. ROKYTA, R., et al. (2008): *Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně, přírodovědných a tělovýchovných oborech*. 2. přeprac. vyd. Praha: ISV. ISBN 80-86642-47-X.
92. ROSTAMI, H. N.; SAVILLE, C. W. N.; KLEIN, C.; OUYANG, G.; SOMMER, W.; ZHOU, C.; HILDEBRANDT, A. (2017): COMT genotype is differentially associated with single trial variability of ERPs as a function of memory type. *Biological psychology*. 209-219. ISSN 0301-0511.
93. ROUSSOS, P.; GIAKOUMAKI, S. G.; PAVLAKIS, S.; BITSIOS, P. (2008): Planning, decision-making and the COMT rs4818 polymorphism in healthy males. *Neuropsychologia*. **46**(2): 757-763. ISSN 0028-3932.
94. RŮŽIČKA, E. (2006): Parkinsonova nemoc. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.* 241-258.
95. RYDMAN, E.; COMASCO, E.; PETTERSSON, H.; ORELAND, L.; PONZER, S.; OTTOSSON, C. (2017): COMT genotype and non-recovery after a whiplash injury in a Northern European population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. **18**(507): 1-7
96. ŘEHOUT, V., prof. Ing; ČÍTEK, J., Ing.; SÁKOVÁ, L., Ing. (2000): *Genetika I*. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích Zemědělská fakulta. ISBN 80-7040-405-1.

97. SAITO, S.; LIDA, A.; SEKINE, A.; MIURA, Y.; SAKAMOTO, T.; OGAWA, C.; KAWAUCHI, S.; HIGUCHI, S.; NAKAMURA, Y. (2001): Identification of 197 genetic variations in six human methyltransferase genes in the Japanese population. *Journal of human genetics*. **46**(9): 529-537. ISSN 1434-5161.
98. SALMINEN, M.; LUNDSTRÖM, K.; TILGMANN, C.; SAVOLAINEN, R.; KALKKINEN, N.; ULMANEN, I. (1990): Molecular cloning and characterization of rat liver catechol-O-methyltransferase. **93**(2): 241-247.
99. SANNINO, S.; PADULA, M. C.; MANAGÒ, F. et al. (2017): Adolescence is the starting point of sex-dichotomous COMT genetic effects. *Translational Psychiatry*. **7**(5). ISSN 2158-3188.
100. SCAMBLER, P. J. (2000): The 22q11 deletion syndromes. *Human molecular genetics*. **16**(9), 2421–2426.
101. SCHENDZIELORZ, N., RYSA, A.; REENILA, I.; RAASMAJA, A.; MANNISTO, P. T. (2011): Complex estrogenic regulation of catechol-O-methyltransferase (COMT) in rats. *Journal of physiology and pharmacology*. **4**(62), 483-490.
102. SERRETTI, A.; OLGATI, P. (2012): Catechol-O-Methyltransferase and Alzheimer's Disease: A Review of Biological and Genetic Findings. **11**(3): 299-305. ISSN 18715273.
103. SHIBATA, N.; NAGATA, T.; TAGAI, K.; et al. (2015): Association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism Val158Met and Alzheimer's disease in a Japanese population. *International journal of geriatric psychiatry*. **30**(9): 927-933. ISSN 0885-6230.
104. SHIFMAN, S.; BRONSTEIN, M.; STERNFELD, M.; et al. (2002): A Highly Significant Association between a COMT Haplotype and Schizophrenia. *American journal of human genetics*. **6**(71): 1296-1302. ISSN 0002-9297.
105. SHPRINTZEN, R. J. (2008): Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Developmental disabilities research reviews* **1**(14): 3-10. ISSN 1940-5510.
106. SHRUBSOLE, M. J.; LU, W.; CHEN, Z.; et al. (2009): Drinking Green Tea Modestly Reduces Breast Cancer Risk. *Journal of nutrition*. **139**(2): 310-316. ISSN 0022-3166.
107. STEIN, D. J. (2002): Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. **360**(9330): 397-405. ISSN 0140-6736
108. SUN, H.; YUAN, F.; SHEN, X.; XIONG, G.; WU, J. (2014): *Role of COMT in ADHD: a Systematic Meta-Analysis*. **49**(1): 251–261.

109. TAN, H.-Y.; CHEN, Q.; GOLDBERG, T. E.; MATTAY, V. S.; MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R.; CALLICOTT, J. H. (2007): Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Modulation of Prefrontal Parietal Striatal Brain Systems during Arithmetic and Temporal Transformations in Working Memory. *Journal of neuroscience*. **27**(49): 13393-13401. ISSN 0270-6474.
110. TENHUNEN, J.; SALMINEN, M.; LUNDSTROM, K.; KIVILUOTO, T.; SAVOLAINEN, R.; ULMANEN, I. (1994): Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur. J. Biochem*. 1049-1059.
111. THEINER, P., MUDr., PhD. (2012): ADHD od dětství do dospělosti. *Psychiatrie pro praxi*. **13**(4), 148–150.
112. THOMPSON, P. A.; SHIELDS, P. G.; FREUDENHEIM, J. L.; et al. (1998): Genetic Polymorphisms in Catechol-O-Methyltransferase, Menopausal Status, and Breast Cancer Risk. *Cancer research*. 2107-2110.
113. TIIHONEN, J.; HALLIKAINEN, T.; LACHMAN, H.; SAITO, H.; VOLAVKA, J.; KAUKANEN, J.; SALONEN, J. T.; et al. (1999): Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Molecular psychiatry*. **4**(3): 286-289. ISSN 1359-4184.
114. TSAI, S-J; HONG, C-J ; HOU, S-J; YEN, F-C. (2005): Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism with schizophrenia: a family-based association study in a Chinese population. *Molecular psychiatry*. **11**(1): 2-3. ISSN 1359-4184.
115. VRBÍKOVÁ, J., MUDr. (2003): Syndrom polycystických ovarií. *Interní medicína pro praxi*. 554-557.
116. WEINSHILBOUM, R. M.; OTTERNESS, D. M.; SZUMLANSKI, C. L. (1999): Methylation pharmacogenetics: Catechol O-Methyltransferase, Thiopurine Methyltransferase, and Histamine N-Methyltransferase. *Annual review of pharmacology and toxicology*. **39**:19-52. ISSN 0362-1642.
117. WESTERTERP-PLANTENGA, M.S. (2010): Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. *Physiology & behavior*. **100**(1): 42-46. ISSN 0031-9384.
118. WHO: World Health Statistics (2017): *Monitoring health for the SDGs*. 29-35.
119. WILLIAMS-GRAY, C. H., A. HAMPSHIRE, R. A. BARKER a A. M. OWEN. (2008): Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val158met genotype. *Brain*. 397-408. ISSN 0006-8950.
120. WILLIAMS, H. J.; OWEN, M. J.; O'DONOVAN, M. C.; et al. (2007): Is COMT a Susceptibility Gene for Schizophrenia?: A Revised Mechanism and Description of the Thermolabile Variant of the Enzyme. *Schizophrenia Bulletin*. **33**(3), 635-641. ISSN 0586-7614.

121. WU, A. H.; TSENG, C. C.; VAN DEN BERG, D.; YU, M. C. (2003): Tea Intake, COMT Genotype, and Breast Cancer in Asian-American Women. *Cancer research*. **63**(21): 7526-7529. ISSN 0008-5472.
122. YAN, W.; ZHAO, C.; SUN, L.; TANG, B. (2016): Association between polymorphism of COMT gene (Val158Met) with Alzheimer's disease: An updated analysis. *Journal of the neurological sciences*. (361): 250-255. ISSN 0022-510X.
123. ZAMMIT, S.; OWEN, M. J.; EVANS, J.; HERON, J.; LEWIS, G. (2011): Cannabis, COMT and psychotic experiences. *British Journal of Psychiatry*. **199**(05): 380-385. ISSN 0007-1250.
124. ZHU, B. T.; CONNEY, A. H. (1998): Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis*. **19**(1): 1-27.
125. ZUBIETA, J-K.; HEITZEK, M. M.; SMITH, Y. R.; BUELLER, J. A.; XU, K.; XU, Y.; KOEPPE, R. A.; STOHLER, C. S.; GOLDMAN, D. (2003): COMT val158met Genotype Affects micro-Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor. *Science*. **299**(5610): 1240-1243. ISSN 00368075.

INTERNETOVÉ ZDROJE

1. COMT gene. In: *Genetics Home Reference* [online]. 2017 [cit. 2018-02-12]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMT>
2. *Schizofrenie: vše o schizofrenii-podrobně a srozumitelně pro každého* [online]. [cit. 2018-02-21]. Dostupné z: <http://www.schizofrenie.psychoweb.cz/>
3. Schizofrenní poruchy. In: *Schizofrenní poruchy* [online]. [cit. 2018-03-16]. Dostupné z: <https://www.schizofrenniporuchy.cz/>
4. Obesity and overweight. In: *World health organization* [online]. 2018 [cit. 2018-04-03]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

13 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1: O-methylace katecholových substrátů genem *COMT* (převzato a upraveno dle Lundström *et al.*, 1995).

Obr. 2: Struktura genu *COMT* (převzato a upraveno dle Sun *et al.*, 2014).

Obr. 3: Chromozomální lokace genu *COMT* (převzato a upraveno dle *COMT gene* [online]).

Obr. 4: Schéma biosyntézy katecholaminů (převzato a upraveno dle Barrett *et al.*, 2010).

Obr. 5: Srovnání genotypů afroamerické populace s bělošskou populací (převzato a upraveno dle Chen *et al.*, 2004).

14 SEZNAM TABULEK

Tab. I: Výčet polymorfismů genu *COMT* a studií zabývajících se jejich účinky.

Tab. II: Přehled zastoupení jednotlivých polymorfních genotypů Val158Met v genu *COMT* ve skupině 135 jedinců vyšetřených v genetické laboratoři GENLABS.