

# Estudo de associação de polimorfismo no gene do transportador de serotonina sobre suscetibilidade à dependência de álcool e fenótipos relacionados



Alana Eduarda de Castro<sup>1,2</sup>, Renata Basso Cupertino<sup>2</sup> e Claiton Henrique Dotto Bau<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ciências Biológicas, UFRGS (alana.castro@ufrgs.br)

<sup>2</sup> Departamento de Genética, UFRGS



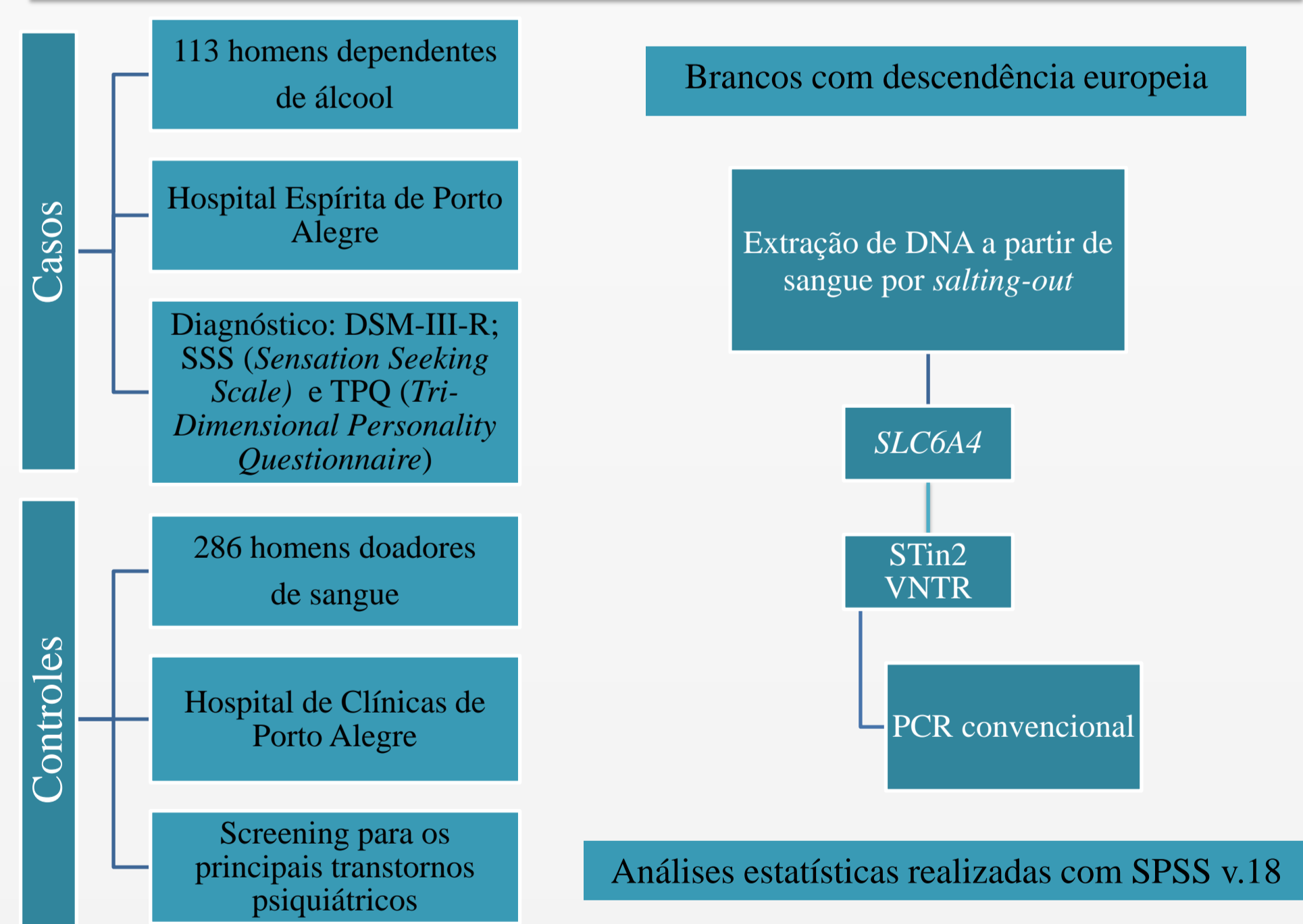
## INTRODUÇÃO

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor envolvido em diversas atividades como o controle de humor, comportamentos impulsivo, agressivo e suicida. O nível de 5-HT na fenda sináptica é dependente da ação sincronizada de vários componentes. A liberação de 5-HT na zona terminal é regulada pelo receptor HTR1B. Uma vez liberada, a 5-HT é então recaptada pelo Transportador de Serotonina (5-HTT) e então metabolizada pela monoamina oxidase A (MAOA).

O déficit central de serotonina parece estar envolvido na patogênese da dependência através da modulação do comportamento motivacional e processos neuroadaptativos. Estudos prévios sugeriram associação entre o polimorfismo STin2 com dependência de álcool e outros transtornos e comportamentos como Esquizofrenia, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno Depressivo Maior, impulsividade e agressividade. Entretanto, em relação à dependência de álcool poucos estudos foram conduzidos. Além disso, há falta de replicação dos achados, possivelmente devido a pequeno tamanho amostral e heterogeneidade clínica entre as amostras.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do VNTR de 17pb STin2 do gene *SLC6A4* (codificador do 5-HTT) do cromossomo 17 na susceptibilidade ao alcoolismo e fenótipos relacionados.

## METODOLOGIA



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que indivíduos homocigotos 12 do *SLC6A4* STin2 apresentaram maior susceptibilidade ao **Alcoolismo** e **Transtorno Depressivo Maior** (dentro do grupo controle) quando comparado a portadores de outros alelos (Tabela 1). Também foi verificada uma associação entre o genótipo 12/12 e medidas de personalidade entre casos (Tabela 2).

**Tabela 1** Efeito do polimorfismo STin2 no Alcoolismo/Dependência de Álcool (caso-controle) e Transtorno Depressivo Maior (controles)

	Teste	gl	O.R.	I.C. 95%	P
Dependência de Álcool	12/12	1	1,865	1,193 – 2,915	<b>0,006</b>
Transtorno Depressivo Maior	12/12	1	1,856	1,049 – 3,284	<b>0,034</b>

O.R.: Odds Ratio; I.C.: Intervalo de Confiança.

**Tabela 2** Efeito do STin2 em traços de personalidade\* em dependentes de álcool

Medida	Média 12/12 (DP)	Média Portadores 10 (DP)	P
<b>Busca de Sensações</b>	16,38 (4,571)	13,62 (4,411)	<b>0,001</b>
Busca de Experiências	5,11 (1,847)	4,03 (1,605)	<b>0,001</b>
Busca de Excitação e Aventura	4,85 (2,507)	3,73 (2,335)	<b>0,016</b>
Desinibição	3,58 (1,562)	3,08 (1,453)	0,080
<b>Procura por Novidades</b>	16,69 (4,823)	14,53 (5,034)	<b>0,024</b>

\*Traços de personalidade avaliados através dos questionários SSS e TPQ.

Os comportamentos controlados pela ação da serotonina previamente mencionados são característicos da personalidade primordialmente suscetível à dependência de álcool. A desregulação emocional é apontada como possível endofenótipo do alcoolismo.

Evidências prévias sugerem influência serotoninérgica na etiologia do alcoolismo e depressão. Nossos resultados reforçam essa hipótese de associação.

O 5-HTT tem sido utilizado como sítio de ação para vários antidepressivos. Portanto, interesse maior surgiu a respeito de sua atuação quanto a outros comportamentos. A diminuição da quantidade de 5-HT central parece alterar a regulação emocional e consequentemente influenciar na susceptibilidade a transtornos psiquiátricos, em especial a dependência de álcool por sua alta comorbidade com depressão e fenótipos de humor, impulsividade e agressividade. A direção das associações encontradas corrobora esta ideia, uma vez que estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, mostraram o STin2 como regulador transcripcional, sendo que o *SLC6A4* possui transcrição aumentada quando o alelo 12 do VNTR está presente.

Os resultados do presente estudo sugerem que o genótipo relacionado a baixa concentração de serotonina na fenda sináptica e possivelmente central está associado à dependência de álcool e fenótipos relacionados. A identificação de genes associados ao transtorno pode contribuir para elucidar as bases biológicas de um fenótipo complexo.

## PERSPECTIVAS

- Aumentar o tamanho amostral;
- Realizar análises de interação entre mais polimorfismos relacionados ao sistema serotoninérgico;
- Realizar análise haplotípica com STin2 e 5HTT-LPR;
- Abordagem meta-analítica de estudos de associação do polimorfismo STin2.

