

# GENES RELACIONADOS À RESPOSTA ANDROGÊNICA E O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

Jorge Luis Silveira Junior<sup>1</sup>, Claiton Henrique Dotto Bau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup>Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Divisão de adultos – PRODAH-A, HCPA, Brasil

E-mail: juniorpacer@hotmail.com

## Introdução

Os andrógenos são hormônios sexuais que podem regular e interagir com neurotransmissores, influenciando em processos de neurodesenvolvimento. Esses hormônios são capazes de influenciar o desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos e modulam a atividade dopaminérgica nas regiões corticais e mesolímbicas. Sabe-se que a exposição a modificadores androgênicos durante o desenvolvimento pode influenciar na susceptibilidade ao Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Além disso, mulheres com maiores níveis de andrógenos decorrentes da síndrome do ovário policístico também apresentaram maior susceptibilidade ao TDAH.

Uma hipótese para o possível papel dos andrógenos na suscetibilidade ao TDAH seria a partir da resposta genômica ao receptor de andrógeno (RA), que é um fator de transcrição ativado pelo hormônio.

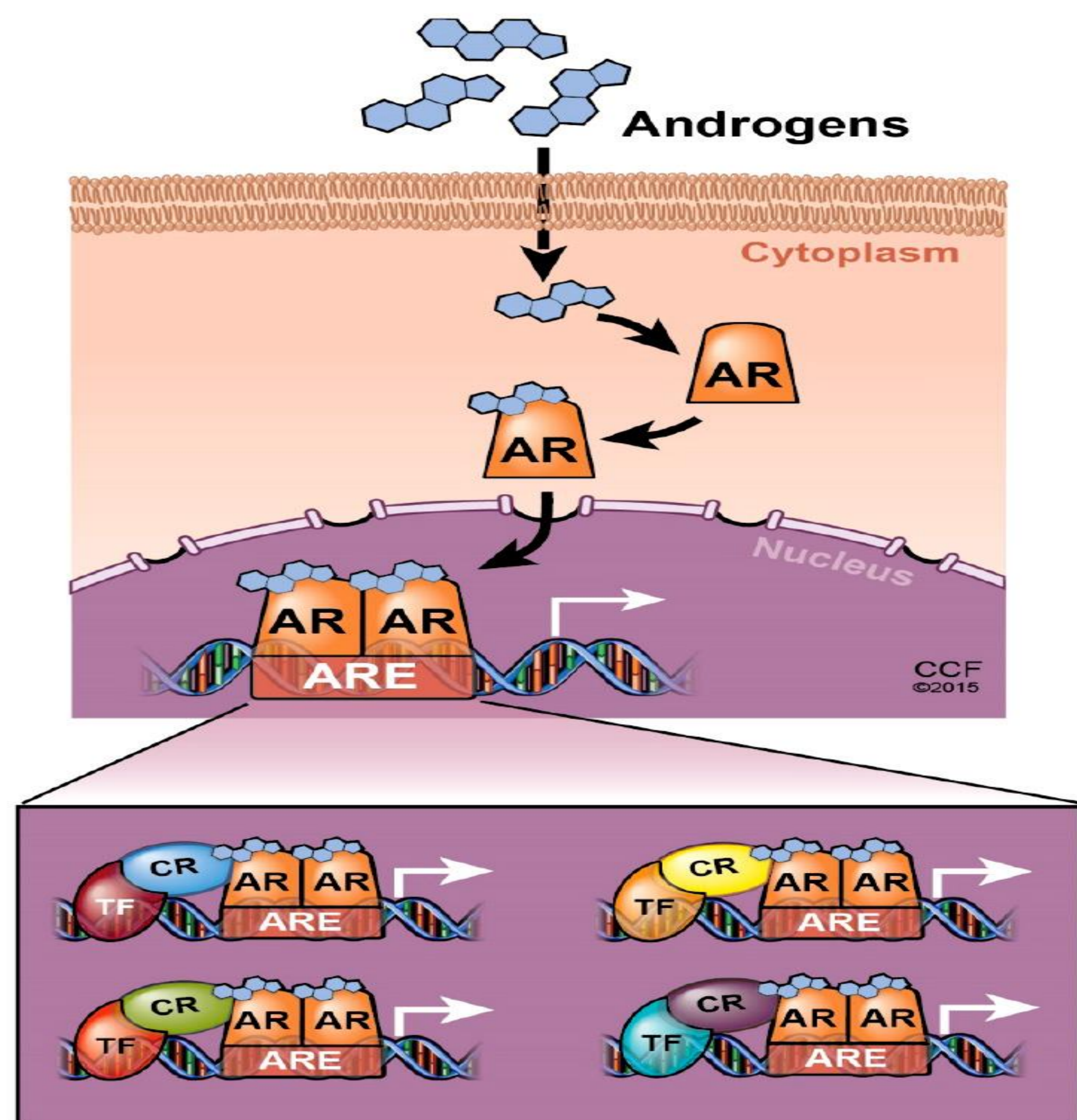
## Métodos

A amostra é composta de 407 adultos com TDAH (idade média de 33,6 anos; 53,1% de homens) e 463 controles não relacionados (idade média de 29,4 anos, 47,9% de homens) com dados genotípicos de 5 milhões de SNPs provenientes do arranjo de varredura PsychChip. Utilizando a base de dados MSigDB, foi selecionado um conjunto de genes (*set*) relacionados à resposta androgênica (*Hallmark androgen response*) para ser testado em um estudo de associação caso-controle com dados provenientes de varredura genômica. Este *set* contém 98 genes envolvidos na resposta à sinalização do RA. As análises foram realizadas no programa MAGMA (v1.06), incluindo como covariáveis sexo, idade, e os 10 primeiros (e outros significativos) componentes principais associados com o desfecho. A anotação foi feita com base no genoma de referência hg19, incluindo uma janela de 2kb à montante e 1kb à jusante dos genes. Adicionalmente, uma lista de 534 genes com pelo menos um potencial sítio de ligação do RA foi criada para investigar possíveis alvos gênicos relacionados à susceptibilidade ao TDAH.

## Resultados

Na análise de *gene-set*, observamos uma associação entre o *set Hallmark androgen response* e a susceptibilidade ao TDAH ( $p = 0,039$ ). Também foi observado que esse *set* está associado ao TDAH independentemente dos efeitos de gênero ( $p=0,024$  para mulheres e  $p=0,009$  para homens).

Em relação aos 534 genes com potenciais sítios de ligação do RA, 14 deles foram previamente associados com TDAH na literatura. Alguns destes foram recentemente associados ao TDAH em uma análise de varredura genômica (GWAS): *FOXP2*, *TMEM161B*, enquanto outros são genes candidatos clássicos para TDAH, tais como *BDNF* e *SNAP25*.



**Figura 1.** Representação da função AR como um fator de transcrição nuclear e sua ligação a elementos de resposta de andrógeno (ARE). Imagem adaptada de Heemers, 2015 - Cleveland Clinic Foundation

## Discussão e Conclusão

Os resultados acrescentam ao conhecimento atual que fatores relacionados à influência dos hormônios sexuais podem desempenhar um papel na susceptibilidade ao TDAH. A perspectiva do envolvimento de tais fatores é interessante, uma vez que podem exercer seus efeitos durante o desenvolvimento fetal e também na puberdade. Essas associações podem representar diferentes mecanismos relacionados ao desenvolvimento de TDAH.