

O papel do gene *HTR1B* no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos

Lima LL^{1*}, Contini V², Bertuzzi GP¹, Vitola E², Picon F², Salgado CAI², Grevet EH², Bau CHD¹.

¹ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Ambulatório de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* leandroaldelima@gmail.com

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma doença bastante comum e caracteriza-se por sintomas acentuados de desatenção e/ou hiperatividade, que iniciam na infância e persistem na vida adulta na maioria dos casos. O TDAH possui uma etiologia multifatorial, com uma contribuição genética bastante significativa, estimando-se uma herdabilidade para o transtorno em torno de 76%. Sabe-se que alterações na neurotransmissão dependente de serotonina (5-HT) podem resultar em mudanças comportamentais em humanos, muitas vezes relacionadas com comportamentos impulsivos e agressivos. Entre os genes envolvidos na rota serotoninérgica, o gene do receptor de serotonina 1B (*HTR1B*) tem recebido uma atenção especial, pois estudos em modelos animais sem um receptor 1B revelaram várias características de comportamentos associadas com distúrbios psiquiátricos. Além disso, estudos de associação também têm revelado associações positivas entre polimorfismos no gene e transtornos externalizantes, tais como dependência de álcool e o TDAH. Entre os diversos polimorfismos do gene, o G861C é um dos mais investigados e estudos de meta-análise indicam uma associação entre a presença do alelo G e o TDAH em crianças. Outros polimorfismos bastante estudados no gene incluem dois da região promotora (T-261G e A-161T), que parecem afetar a atividade transcricional do gene, em estudos de expressão *in vitro*. O presente estudo tem como objetivo investigar o papel dos polimorfismos mais relevantes do gene *HTR1B* (T-261G, A-161T, G861C e A1997G) na predisposição genética ao TDAH em adultos.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra é composta por 490 adultos com TDAH, diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV, provenientes do programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade (PRODAH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O grupo controle é constituído por 622 doadores de sangue do HCPA, que preencheram um protocolo com dados demográficos e foram avaliados para a presença de TDAH através da aplicação da Escala de Auto-avaliação para o Diagnóstico de TDAH em Adultos (ASRS-V1.1). O DNA foi extraído de sangue periférico pelo método de *salting out*. Os polimorfismos *HTR1B* A-161T (rs130058) e G861C (rs6296) estão sendo amplificados através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida por clivagem com enzima de restrição específica, de acordo as condições descritas em Guimarães e cols. (2009). Os polimorfismos T-261G (rs11568817) e A1997G (rs13212041) foram genotipados através do sistema de discriminação alélica Taqman (Applied Biosystems), de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante. As comparações entre as frequências alélicas e genotípicas entre casos e controles foram realizadas através do teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

As frequências alélicas e genotípicas de pacientes e controles podem ser visualizadas na Tabela 1. As frequências genotípicas em casos e controles estão de acordo com o esperado para o equilíbrio de Hardy-Weinberg em todos os polimorfismos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas frequências alélicas e genotípicas entre pacientes e controles para nenhum dos polimorfismos analisados (T-261G, $p=0,68$; A-161T, $p=0,91$; G861T, $p=0,91$; A1997G, $p=0,64$).

Tabela 1. Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos no gene *HTR1B* em pacientes com TDAH e controles.

POLIMORFISMO	PACIENTES	CONTROLES
T-261G	N=468	N=589
Genótipos	N(%)	N(%)
TT	137(29,3)	163(27,7)
TG	239(51,1)	298(50,6)
GG	92(19,7)	128(21,7)
Alelos		
T	513(54,8)	624(52,9)
G	423(45,2)	554(47,1)
A-161T	N=368	N=239
Genótipos	N(%)	N(%)
AA	168(45,7)	108(45,2)
AT	151(41)	104(43,5)
TT	49(13,3)	27(11,3)
Alelos		
A	336(57,4)	320(66,9)
T	249(42,2)	158(33,1)
G861T	N=459	N=345
Genótipos	N(%)	N(%)
CC	240(52,3)	184(53,3)
CG	185(40,3)	138(40)
GG	34(7,4)	23(6,7)
Alelos		
C	665(72,4)	506(73,3)
G	253(27,6)	184(26,7)
A1997G	N=490	N=612
Genótipos	N(%)	N(%)
AA	327(66,7)	401(65,5)
AG	143(29,2)	190(31,2)
GG	20(4,1)	20(3,3)
Alelos		
A	797 (81,39)	992(81,2)
G	183(18,7)	230(18,8)

T-261G: $\chi^2 = 0,79$, $p=0,68$; A-161T: $\chi^2 = 0,19$, $p=0,91$; G861T: $\chi^2 = 0,19$, $p=0,91$; A1997G: $\chi^2 = 1,67$, $p=0,64$.

DISCUSSÃO

Até o presente momento, nossos resultados preliminares indicam que os polimorfismos presentes no *HTR1B* não possuem um papel relevante na predisposição ao TDAH em adultos. No entanto, a genotipagem dos polimorfismos A161T e G861T ainda está em andamento. A possibilidade de uma alteração nos resultados obtidos para estes polimorfismos, portanto, não pode ainda ser excluída. Ainda há a perspectiva de realizar análises envolvendo estes polimorfismos e comorbidades frequentemente encontradas no TDAH, assim como análises de haplótipo.