

# Investigação do papel do gene *DRD4* na etiologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em uma amostra do Rio de Janeiro

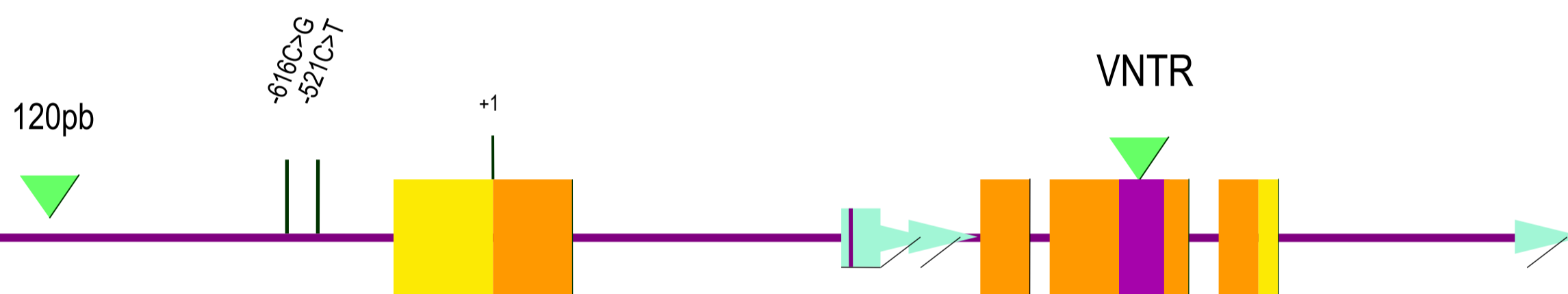
Muller, D<sup>1</sup>; Akutagava-Martins, GC<sup>1</sup>; Segenreich, D<sup>2</sup>; Mattos, P<sup>2</sup>; Roman, T<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup>Grupo de Estudos do Déficit de Atenção, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns encontrados em crianças e adolescentes, afetando cerca de 5% das crianças em idade escolar em diferentes países e culturas. Quanto à etiologia, o TDAH é considerado uma doença complexa, com herdabilidade estimada em torno de 76%. É amplamente aceito que a manifestação do fenótipo é devida a diversos genes de pequeno efeito que interagem tanto entre si como com o ambiente. Considerando-se as evidências neurobiológicas, genes que codificam componentes do sistema dopaminérgico são os principais candidatos para estudos moleculares dessa patologia, principalmente o gene que codifica o receptor D4 de dopamina, *DRD4*.



**Figura 1:** Representação esquemática dos polimorfismos do gene *DRD4*. Adaptado de Wang e cols. *Am. J. Hum. Genet.* 74:931–944, 2004.

## OBJETIVO

O objetivo do presente projeto é ampliar o conhecimento sobre a etiologia do TDAH no Brasil. Nessa fase da pesquisa objetivamos verificar a possível influência do gene *DRD4* em uma amostra proveniente da população do Rio de Janeiro (RJ), e comparar com os resultados obtidos em uma amostra do Rio Grande do Sul (RS).

## MATERIAL E MÉTODOS

A amostra é composta por 100 casos de TDAH, um irmão, com TDAH ou não, e os pais biológicos, obtidos junto ao Grupo de Estudos do Déficit de Atenção (GEDA), vinculado à Universidade Federal do Rio de Janeiro. O diagnóstico seguiu as diretrizes do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Os polimorfismos analisados foram uma duplicação de 120 pb presente na região promotora e o VNTR de 48 pb localizado no éxon 3 (Figura 1). Estas 100 famílias (371 indivíduos no total) foram genotipadas para esses polimorfismos através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

A hipótese de associação foi verificada pelo método baseado em famílias, através do programa FBAT. O nível de significância aceito nas análises foi de 5%.

## RESULTADOS

**Tabela 1:** Frequências alélicas e genotípicas para ambos os polimorfismos nos pacientes.

Polimorfismo	Alelos	Frequências	Genótipos	Frequências	
120 pb	S <sup>1</sup>	79,9%	SS	60,8%	
	L <sup>2</sup>	20,1%	SL	38,2%	
			LL	1%	
VNTR 48 pb	2R	10,35%	2R4R	15,5%	
	4R	62,85%	2R7R	5,2%	
	7R	22,2%	4R4R	38,1%	
	Outros <sup>3</sup>		4,6%	4R7R	29,9%
				7R7R	3,1%
				Outros <sup>4</sup>	7,2%

1= 120 pb; 2= 240 pb; 3= alelos de 3R, 5R, 6R, 8R; 4= genótipos 3R4R, 4R5R, 4R8R, 6R7R, 7R8R.

As frequências genotípicas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

**Tabela 2:** Resultado da análise de transmissão obtido através da ferramenta estatística FBAT<sup>1</sup>.

Polimorfismo	Alelo	N <sup>2</sup>	Observado <sup>3</sup>	Esperado <sup>4</sup>	Z	P
120 pb	S	49	39	42	-0,778	0,437
	L	49	91	88	0,778	0,437
VNTR 48 pb	2R	23	16	17	-0,174	0,862
	4R	49	76	80	-0,906	0,365
	7R	43	38	34	0,882	0,378

1= programa estatístico baseado em análise de famílias; 2= número de famílias informativas; 3= transmissão observada de alelos; 4= transmissão esperada de alelos.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar dos resultados ainda controversos, a literatura reporta a associação do alelo 7R do VNTR e do alelo L do polimorfismo de 120 pb com o TDAH. Porém, na amostra estudada, não foi detectada associação do TDAH com o gene *DRD4*, uma vez que não houve transmissão preferencial de nenhum dos alelos aos probandos, resultado que concorda em parte com o verificado para a amostra do Rio Grande do Sul.

Acreditamos que não é possível descartar totalmente a hipótese de influência deste gene na etiologia do TDAH. Este transtorno é de ordem complexa e multifatorial, sendo que sua fisiopatologia é resultado da interação entre diferentes genes e com o ambiente. Desta forma, análises mais aprofundadas ainda são necessárias para melhor entender o papel destes polimorfismos genéticos sobre o TDAH, especialmente na nossa população.