Influência do polimorfismo FokI do gene *VDR* no Transtorno do Espectro Autista

Guilherme Luís Tyska Nunes[1] e José Artur Bogo Chies[1]

[1] Laboratório de Imunobiologia e Imunogenética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Introdução

• O **Transtorno do Espectro Autista** (TEA) engloba um conjunto de transtornos que afetam o comportamento. As manisfestações do TEA são influenciadas por fatores ambientais e genéticos, mas suas causas ainda não foram completamente elucidadas;

• Evidências têm demonstrado a participação do sistema imune no TEA;

•A vitamina D atua na absorção de cálcio e de fosfato, participando ativamente da regulação dos **sistemas imune inato** e **adaptativo**. A forma ativa da vitamina D é o calcitriol;

•As funções da vitamina D são exercidas por intermédio do **Receptor de Vitamina D** (VDR). A ligação calcitriol-**VDR** permite a interação com outras proteínas, formando um complexo que induz a expressão de diversos genes;

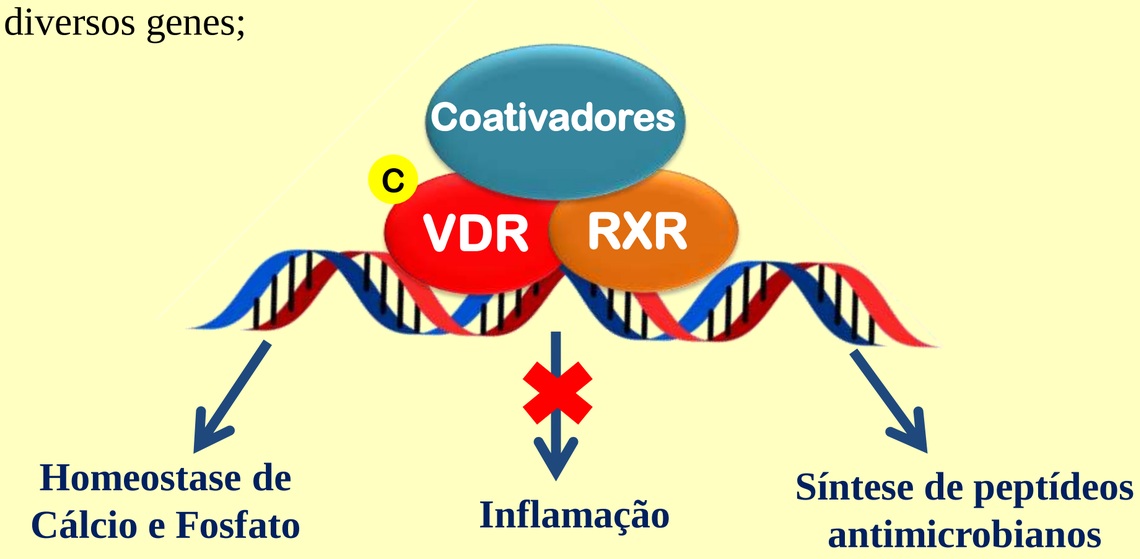


Figura 1 – Exemplos de rotas reguladas pelo VDR após ligação com calcitriol (C). Está representada a dimerização com o receptor de retinoide X (RXR) e interação com coativadores.

• O gene ***VDR***, que codifica o receptor de mesmo nome, possui variantes genéticas que podem afetar sua atividade, influenciando nas funções intracelulares desempenhadas pelo calcitriol;

• O polimorfismo **FokI** (rs2228570 T/C) localiza-se no códon de iniciação de ***VDR***. A versão "f" da proteína, decorrente da presença do nucleotídeo T, gera uma proteína de 427 aminoácidos. A forma "F", resultante da substituição do nucleotídeo T por um C, produz uma proteína de 424 aminoácidos;

• A versão da proteína gerada pelo alelo "F" (C) possui maior atividade;

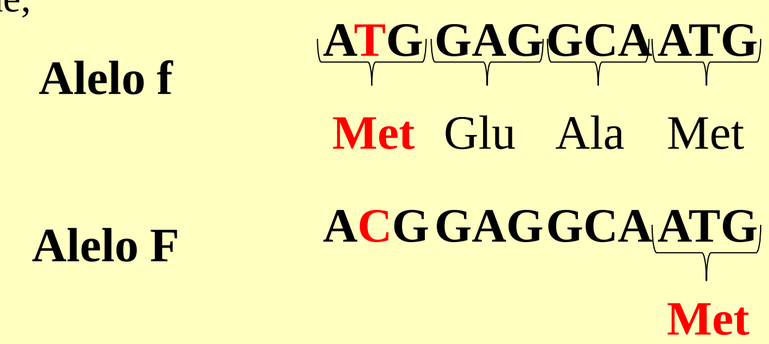
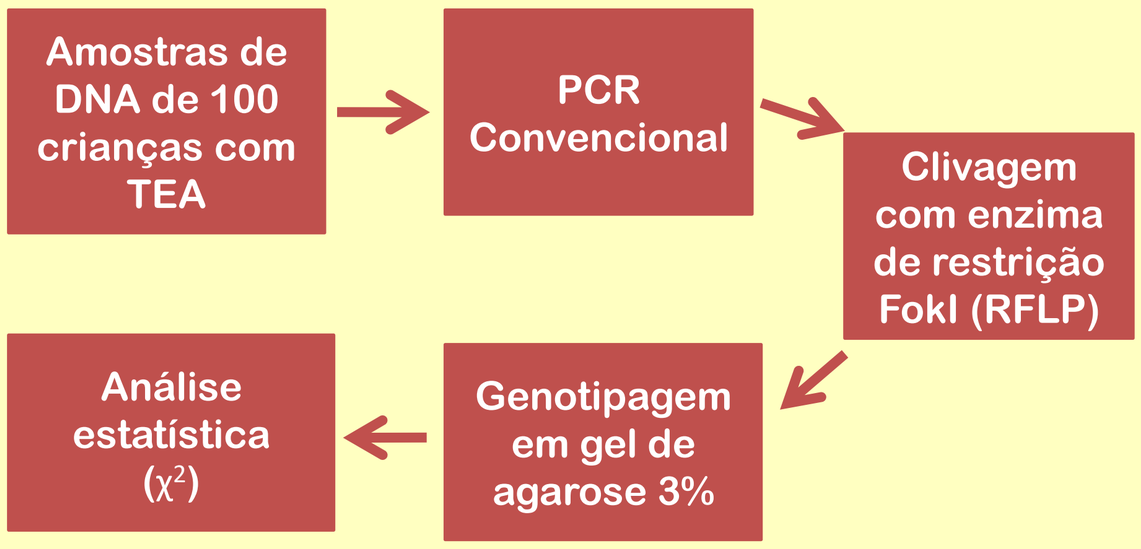


Figura 2 – Representação dos alelos "F" e "f" do polimorfismo FokI.

• Estudos recentes têm investigado o papel da vitamina D no TEA. Foram observados níveis mais baixos de vitamina D durante a gestação em mães de crianças com TEA quando comparadas a mães de crianças com desenvolvimento típico.

Métodos e Materiais



Resultados e Discussão

• Resultados preliminares mostraram uma associação estatisticamente significativa entre a presença do alelo "f" (T), e hiperatividade em pacientes com TEA (p_{corr}=0,04). A presença do alelo "f" (T) mostrou-se associada com menor risco de desenvolvimento de ataques de pânico, mas após correção por múltiplos testes, o valor significativo não se manteve;

		Hiperatividade			
		Presente	Ausente	p	p_{corr}
Genótipo	CC	15	26	0,004	0,04
	CT+ TT	39	20		

Quadro 1 – Resultados parciais da análise do polimorfismo *Fok*I em relação a diferentes manifestações clínicas.

• Alguns estudos já mostraram uma diminuição nos níveis de vitamina D em adolescentes com Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), corroborando os resultados obtidos.

Perspectivas

• Análises futuras incluirão a genotipagem de mais 118 crianças e genótipos de ambos os pais biológicos das crianças, além de testes de desequilíbrio de transmissão (TDT).