

Estudo de associação entre os polimorfismos -141C *ins/del* e *TaqIA* da região *DRD2/ANKK1* e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

¹NUSS A; ¹AKUTAGAVA-MARTINS GC; ¹GENRO JP; ¹SALATINO-OLIVEIRA A; ²POLANCZYK G; ²ZENI C; ²ROHDE LA; ¹HUTZ MH; ¹ROMAN T.

andressanuss@gmail.com

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos mais comuns da infância e adolescência, com prevalência mundial estimada de 5% em crianças em idade escolar. É considerada uma doença de etiologia complexa, pois tanto fatores genéticos como ambientais são necessários para a manifestação dos sintomas. Evidências neurobiológicas sugerem que genes codificadores de componentes do sistema dopaminérgico sejam os principais candidatos para estudos moleculares com o TDAH, dentre eles o gene que codifica o receptor D2 de dopamina (*DRD2*). O estudo teve enfoque em dois polimorfismos: *TaqIA* (rs1800497), SNP originalmente descrito na região flanqueadora 3' do *DRD2* mas localizado no gene *ANKK1* (*ankyrin repeat and kinase domain containing 1*) e -141C *ins/del* (rs1799732), inserção/deleção localizada na região promotora do gene *DRD2*.

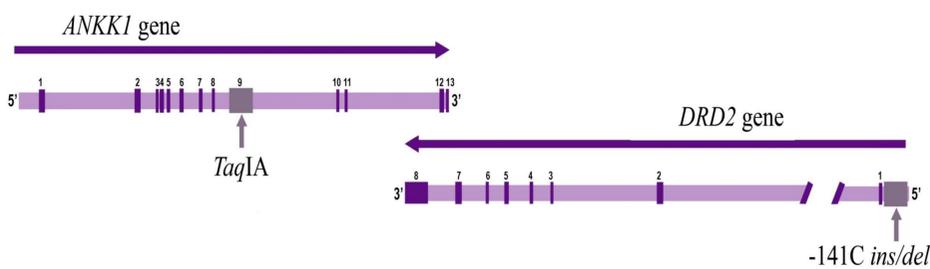


Figura 1: Representação esquemática do gene *DRD2* demonstrando a localização dos polimorfismos em estudo. Adaptado de Ponce e cols. *Neurotox Res.* 16:50–59, 2009.

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi investigar a hipótese de associação dos polimorfismos *TaqIA* e -141C *ins/del* com o TDAH.

MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra foi composta por 478 crianças e/ou adolescentes diagnosticados com TDAH pelo Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ProDAH-HCPA) seguindo diretrizes do DSM-IV, e seus pais biológicos. Parte da amostra foi obtida no HCPA e parte em escolas públicas de Porto Alegre. Os polimorfismos *TaqIA* e -141C *ins/del* foram genotipados por PCR-RFLP seguido de clivagem com as endonucleases de restrição *TaqI* e *MvaI* respectivamente, sendo os alelos A2 de cada polimorfismo os alelos com o sítio de clivagem. A hipótese de associação foi verificada por um método baseado em famílias, através do programa FBAT.

RESULTADOS

Tabela 1: Frequências gênicas e genotípicas dos polimorfismos *TaqIA* e -141C *ins/del* em pacientes descendentes de europeus não-aparentados (n = 372).

	Frequências Gênicas		Frequências Genotípicas		
	A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2
<i>TaqIA</i>	0.21	0.79	0.02	0.38	0.59
-141C <i>ins/del</i>	0.11	0.89	0.01	0.20	0.78

As frequências gênicas e genotípicas estão de acordo com o descrito na literatura para este grupo étnico. As frequências genotípicas estão em Equilíbrio de Hardy – Weinberg.

Tabela 2: Resultados da análise de associação verificada através do programa FBAT – amostra clínica, subtipo clínico combinado, subtipo clínico desatento e pacientes com comorbidade TOD e/ou TC.

	Polimorfismo	N*	Z	P
Amostra Clínica**	<i>TaqIA</i>	135	0.983	0.326
	-141C <i>ins/del</i>	81	0.206	0.836
Subtipo Combinado	<i>TaqIA</i>	79	0.905	0.366
	-141C <i>ins/del</i>	49	-0.277	0.781
Subtipo Desatento	<i>TaqIA</i>	86	0.557	0.577
	-141C <i>ins/del</i>	44	1.192	0.233
TOD e/ou TC***	<i>TaqIA</i>	68	1.510	0.131
	-141C <i>ins/del</i>	48	0.137	0.890

*Nº de famílias informativas incluídas no teste.

**Apenas os pacientes obtidos no HCPA.

***Transtorno de oposição desafio e/ou conduta.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados não indicaram associação de nenhum dos polimorfismos com o TDAH. Apesar do resultado de associação ter sido negativo na amostra estudada, não podemos afirmar que o gene *DRD2* não contribui para a patofisiologia do TDAH, uma vez que dados da literatura sugerem que seja um gene relacionado com comportamentos caracterizados por impulsividade. É necessário um maior estudo de toda a região genômica *DRD2/ANKK1* para definir se a mesma influencia ou não o TDAH, através do estudo de outros polimorfismos e de haplótipos.