

# Região DRD2/ANKK1: possível influência na etiologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

<sup>1</sup>NUSS A; <sup>1</sup>AKUTAGAVA-MARTINS GC; <sup>1</sup>GENRO JP; <sup>1</sup>SALATINO-OLIVEIRAA; <sup>2</sup>POLANCZYK G; <sup>2</sup>ZENI C; <sup>2</sup>ROHDE LA; <sup>1</sup>HUTZ MH; <sup>1</sup>ROMAN T.

adressanuss@gmail.com

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; <sup>2</sup>Departamento 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*.

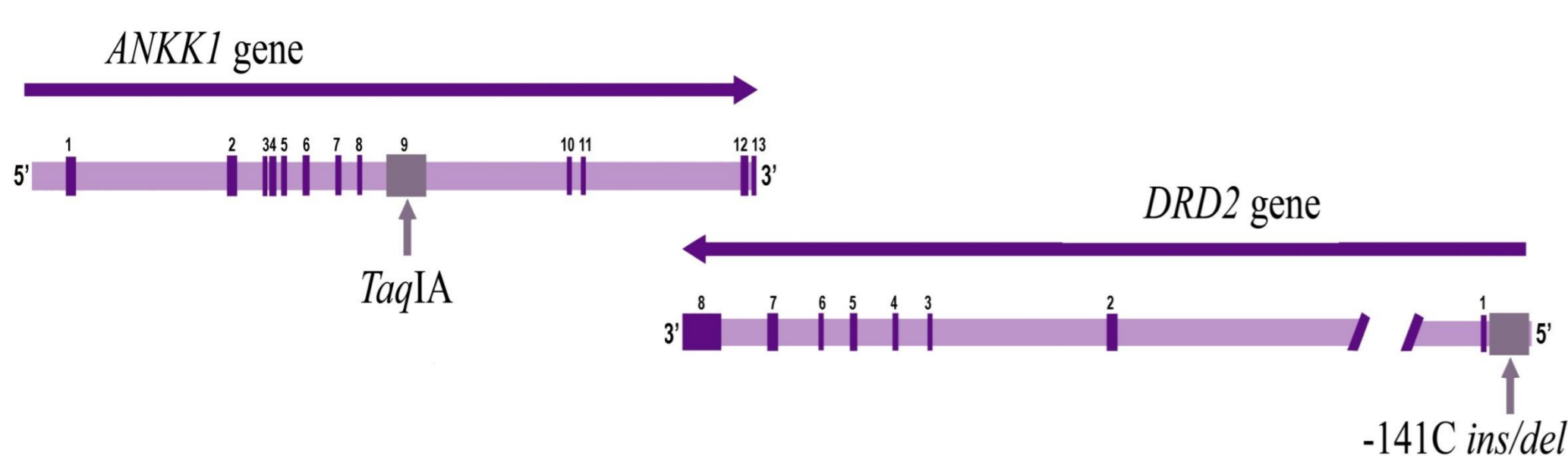


Figura 1: Representação esquemática do gene *DRD2* demonstrando a localização dos polimorfismos em estudo. Adaptado de Ponce e cols. *Neurotox Res.* 16:50–59, 2009.

## 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 através de uma comparação caso-controle com controles populacionais de mesma etnia, e por análises dimensionais.

## RESULTADOS

Tabela 1– Resultado das análises dimensionais (ANOVA de uma via) para os escores de sintomas de desatenção, hiperatividade/impulsividade, oposição e total, obtidos pela escala SNAP-IV.

Genótipos	Desatento <sup>1</sup>	Hiperativo/ Impulsivo <sup>2</sup>	Oposição <sup>3</sup>	Total <sup>4</sup>
<b>-141C ins/del</b>				
11	3,94±1,84	1,58±0,82	0,43±0,01	1,62±0,62
12	3,50±1,98	1,62±0,85	0,27±0,15	1,51±0,56
22	4,21±2,25	1,63±0,76	0,29±0,16	1,61±0,55
F	1,936	0,027	1,387	0,858
P	0,146	0,973	0,255	0,425
<b>TaqIA</b>				
11	2,54±2,619	1,95±0,67	0,36±0,17	1,84±0,46
12	4,15±2,312	1,63±0,83	0,26±0,16	1,58±0,60
22	3,99±2,076	1,61±0,75	0,30±0,15	1,58±0,50
F	0,432	0,288	1,105	0,651
P	0,650	0,750	0,335	0,523

<sup>1</sup>Covariáveis incluídas no modelo: Idade, subtipo de TDAH.

<sup>2</sup>Covariáveis incluídas no modelo: Idade, subtipo de TDAH, etnia.

<sup>3</sup>Covariáveis incluídas no modelo: Idade, subtipo de TDAH, história familiar de TDAH.

<sup>4</sup>Covariáveis incluídas no modelo: Idade, subtipo de TDAH, etnia.

Tabela 2– Resultado das análises dimensionais (teste t) para os genótipos agrupados do polimorfismo *-141C ins/del* para os escores de sintomas de desatenção obtidos pela escala SNAP-IV.

Polimorfismo -141C ins/del	
Genótipos Agrupados	Desatento
11+12	4,21±2,25
22	3,57±1,95
T	2,077
P	<b>0,039</b>

Tabela 3– Frequências alélicas de pacientes e controles populacionais de mesma etnia para o polimorfismo *TaqIA*.

Taq IA	Pacientes	Controles
	Frequências Alélicas	
A1	0,21	0,34
A2	0,79	0,70
Total	598	1158

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As análises dimensionais indicaram associação com o genótipo A2A2 do polimorfismo *-141C ins/del* com sintomas de desatenção. As demais análises não tiveram resultados positivos. Apesar destes achados, os mecanismos que levam a região genômica *DRD2/ANKK1* a possivelmente influenciar na patofisiologia do TDAH ainda são pouco compreendidos, sendo necessário um maior estudo da mesma para definir sua participação na etiologia da doença, em geral e particularmente na nossa população.