

Gustavo H.S. Santos¹, Evelise R. Polina¹, Nina R. Mota¹, Eugênio H. Grevet², Paulo Belmonte-de-Abreu^{2,3}, Claiton H.D. Bau^{1,2}

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

²Ambulatório de Déficit de Atenção e Hiperatividade, HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

³Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

santosghs@gmail.com

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é comum em crianças em idade escolar e persiste durante a adolescência e idade adulta, atingindo uma prevalência de 2,5% em adultos. O transtorno aumenta significativamente o risco de tabagismo, sendo também relatado que pacientes com TDAH iniciam o tabagismo mais precocemente e apresentam maior dificuldade em parar de fumar. Os receptores nicotínicos estão envolvidos na modulação de neurotransmissores, incluindo a dopamina, importante neurotransmissor que parece estar envolvido na suscetibilidade de transtornos psiquiátricos como o TDAH. Estudos prévios demonstraram associação dos polimorfismos rs3841324 e rs16969968 no gene do receptor nicotínico subunidade $\alpha 5$ (CHRNA5) com o tabagismo. Dois polimorfismos no gene CHRNA5 foram avaliados, o primeiro é uma inserção/deleção de 22pb na região promotora do gene (rs3841324) e o segundo é o rs16969968, uma transição G>A no éxon 5 ocasionando a troca de um aspartato (Asp) por uma asparagina (Asn) na posição 398. Há evidências de que o polimorfismo rs3841324 altera a expressão do gene e o rs16969968 altera a função do receptor. O objetivo desse trabalho é investigar uma possível associação entre polimorfismos no gene CHRNA5 e o uso de nicotina em pacientes com TDAH.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra é composta por 937 indivíduos euro-descendentes, sendo 192 com TDAH e tabagismo, 252 com TDAH sem tabagismo (os dois grupos avaliados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre), e 493 controles (doadores de sangue no HCPA). O DNA foi extraído de sangue periférico, a genotipagem do rs3841324 (ins/del) foi realizada através da técnica de PCR e posterior visualização dos fragmentos em gel de agarose e o SNP rs16969968 pelo sistema de discriminação alélica Taqman (Applied Biosystems). As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e estão de acordo com o esperado para o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste do qui-quadrado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A genotipagem ainda não foi totalmente concluída, sendo que serão aqui apresentados resultados preliminares. As frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs3841324 e rs16969968 estão apresentadas na tabela 1. Nossos resultados não encontraram associação do polimorfismo rs16969968 com o TDAH ou a dependência de nicotina associada ($\chi^2 = 3,385$; $p = 0,496$). No entanto, os resultados preliminares quanto ao polimorfismo rs3841324 apontam para uma possível associação com o TDAH associado ao tabagismo ($p < 0,001$)

Esses resultados devem ser analisados com muita cautela, principalmente em função do pequeno número de indivíduos já genotipados para o rs3841324. A continuidade dos estudos poderá ajudar a compreender o papel dos polimorfismos no TDAH e a dependência de nicotina associada.

O estudo dos fatores genéticos possivelmente associados ao tabagismo em pacientes com TDAH pode contribuir no entendimento dos mecanismos cognitivos relacionados com a suscetibilidade ao TDAH. Portanto, a continuidade das análises também deverá levar em conta dados neuropsicológicos.

Tabela 1: Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs16969968 e rs3841324 em indivíduos com TDAH e tabagismo, com TDAH sem tabagismo e controles.

Polimorfismo	TDAH		TDAH e Tabagismo		Controles	
	N	%	N	%	N	%
rs16969968						
Genótipos						
AA	39	14	19	11	63	13
AG	107	46	88	44	226	46
GG	106	40	85	45	204	41
Total	252	100	192	100	493	100
Alelos						
A	185	37	126	33	352	36
G	319	63	258	67	634	64
rs3841324						
Genótipos						
SS	15	17	5	8	10	13
SL	17	48	16	40	65	47
LL	25	35	26	52	39	40
Total	57	100	47	100	114	100
Alelos						
S	47	41	26	28	85	37
L	67	59	68	72	143	63

rs16969968: TDAH x TDAH e Tabagistas x Controle: $\chi^2 = 3,385$; $p = 0,496$

rs3841324: TDAH x TDAH e Tabagismo x Controle: $\chi^2 = 20,477$; $p < 0,001$

TDAH x Controle: $\chi^2 = 14,955$; $p = 0,001$