

Análise do papel do polimorfismo MAOA-uVNTR na predisposição ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em adultos

Luísa M. da Silveira^{1*}, Verônica Contini¹, Evelise R. Polina¹, Eduardo S. Vitola², Eugênio H. Grevet², Carlos A. I Salgado², Paulo Belmonte-de-Abreu², Claiton H. D. Bau¹

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

²Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

*luisamsilveira@hotmail.com

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um problema comum em adultos, causando prejuízos significativos na vida dos indivíduos. Os sintomas básicos envolvem acentuada desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. Diversos estudos sugerem o envolvimento do gene MAOA na predisposição ao TDAH. O gene codifica uma enzima fundamental no catabolismo de neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina. O objetivo deste trabalho é avaliar o possível efeito do polimorfismo MAOA-uVNTR em uma amostra de adultos com TDAH. Estudos funcionais revelaram que o polimorfismo exibe atividade transcricional diferenciada, sendo que os alelos de 3,5 e 4 repetições transcrevem de 2-10x mais eficientemente do que o alelo de 3 repetições.

Materiais e Métodos

A amostra é composta por 432 adultos com TDAH (225 homens e 207 mulheres), diagnosticados segundo os critérios do DSM-IV. O grupo controle é formado por 573 doadores de sangue do HCPA (282 homens e 291 mulheres). Os doadores de sangue passam por uma ampla avaliação psiquiátrica, incluindo a aplicação da Escala de Auto-avaliação para o Diagnóstico de TDAH em Adultos (ASRS-V1.1). Todos os indivíduos foram genotipados através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de análise do tamanho dos fragmentos em gel de poliacrilamida. A associação caso/controle foi realizada através do teste do qui-quadrado. Considerando que o gene MAOA está localizado no cromossomo X, as análises estatísticas foram realizadas separadamente para homens e mulheres. Além disto, os alelos foram agrupados considerando as evidências de funcionalidade (o alelo de 3 repetições foi classificado como de baixa atividade transcricional, e os alelos de 3,5 e 4 repetições foram agrupados como de alta funcionalidade).

Resultados e Discussão

As frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo MAOA-uVNTR em pacientes e controles podem ser visualizadas na tabela 1. As frequências genotípicas nas mulheres estão de acordo com o esperado para o equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,80$). A análise estatística revelou uma associação entre o alelo 3R (baixa atividade) e o TDAH em homens ($p = 0,01$). Nas mulheres, o padrão de associação parece ser mais complexo. Embora mulheres com TDAH e controles apresentem a mesma frequência do alelo 3R, a distribuição genotípica difere significativamente ($p = 0,04$). Mulheres com TDAH apresentam uma frequência maior do genótipo 3R/4R. Nossos resultados confirmam estudos prévios que sugerem o envolvimento do gene MAOA na vulnerabilidade ao TDAH e reforçam a continuidade dos estudos, principalmente em amostras com mulheres. O gene MAOA é um dos genes mais estudados no comportamento humano e diversas evidências sugerem que o gene possui um papel relevante em características relacionados com impulsividade, agressividade e dependências. No entanto, até o momento, os estudos são realizados quase que exclusivamente com indivíduos do sexo masculino, o que dificulta conclusões mais robustas a respeito de seu papel e funcionamento em mulheres.

Tabela 1.: Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo MAOA-uVNTR em pacientes com TDAH e no grupo controle

	Homens		Mulheres	
	Pacientes N (%)	Controles N (%)	Pacientes N (%)	Controles N (%)
Alelos				
3R	82 (36,4)	74 (26,2)	263 (0,64)	374 (0,64)
3,5R + 4R	143 (63,6)	208 (73,8)	151 (0,36)	208 (0,36)
Total	225 (100)	282 (100)	414 (100)	582 (100)
Genótipos				
4R/*R	-	-	76 (36,7)	125 (43,0)
3R/*R	-	-	111 (53,6)	124 (42,6)
3R/3R	-	-	20 (9,7)	42 (14,4)
Total	-	-	207 (100)	291 (100)

* Alelo 3,5R ou 4R.

3R, 3,5 e 4R: alelos de 3, 3,5 e 4 repetições.

Homens com TDAH x Controles: $\chi^2 = 6,12$, $p = 0,01$ (alelos de alta atividade x alelo de baixa atividade)

Mulheres com TDAH x Controles: $\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$ (alelos de alta atividade x alelo de baixa atividade). Genótipos: $\chi^2 = 6,49$, $p = 0,04$