

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR**

**CONTRIBUIÇÃO DE GENES EXPRESSOS EM ROTAS DE  
NEURODESENVOLVIMENTO PARA A SUSCETIBILIDADE AO  
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

**ANGÉLICA SALATINO DE OLIVEIRA**

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências (Genética e Biologia Molecular).

**Orientadora: Prof. Dra. MARA HELENA HUTZ**

Porto Alegre, fevereiro de 2015.

## **INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS**

---

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Genética Humana Molecular do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

A aluna recebeu bolsa de estudos concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

***“A maioria das pessoas acha que o que faz  
um bom cientista é o intelecto. Elas estão  
erradas: é o caráter.”***

**Albert Einstein**

Dedico este trabalho aos pacientes e suas famílias que participaram deste estudo doando um pouco do seu sangue e de suas esperanças à ciência e ao futuro. Também dedico aos pesquisadores que fazem da ciência uma busca pelo conhecimento através do respeito, da cooperação, do carinho e cordialidade para com todos.

## AGRADECIMENTOS

---

Na vida nada se faz sozinho e todas as pessoas que estão ao nosso redor nos influenciam e nos dão força para continuarmos nossos projetos de vida. Citarei aqui pessoas extremamente importantes para a realização desse sonho e não serão citadas em ordem crescente ou decrescente de importância.

Agradeço, primeiramente, às minhas queridas colegas e amigas de laboratório: Deise, Estela, Evelise, Gláucia, Juliana, Luciana Tovo, Mariana Botton, Mariana Rieck e Vivian pela amizade, companhia, cafés, risadas, filas do RU, caronas, almoços no prédio 40 da PUCRS e conversas sobre as pesquisas e a vida. Vocês são amigas que quero ter sempre por perto! Não vão se livrar de mim assim, tão fácil! Agradeço também à professora Eliane Bandinelli pela parceria e risadas. Muito obrigada, gurias!

Preciso agradecer à Fabiana Koulrausch, pois se ela não tivesse me escolhido para preencher a vaga de iniciação científica em 2005, talvez eu não estivesse tão feliz e realizada nesse momento como bióloga. Também agradeço a Julia Genro pela parceria, risadas e ensinamentos.

Agradeço à queridíssima professora Sídia, que sempre esteve disponível para responder minhas dúvidas estatísticas com tanto carinho e cordialidade. A professora Sídia, para mim, é um grande exemplo profissional e pessoal.

Quero agradecer aos colegas Lauís, Francis e Maurício Rigo pelas conversas, reuniões e empenho durante o período em que fomos representantes discentes do PPGBM. Travamos muitas batalhas, nem todas nós vencemos, mas tenho certeza de que amadurecemos muito e que isso nos ajudará em um futuro próximo, como professores. Agradeço também ao Elmo, por estar sempre disponível aos alunos e pela imensa dedicação ao PPGBM.

Agradeço imensamente à parceria dos médicos Cristian Zeni e Carlos Maia, por todas as vezes que fui para o ambulatório do Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade (ProDAH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) acompanhar as consultas. Sempre foram muito solícitos em me ajudar e explicar as escalas e diagnósticos. Da mesma forma, agradeço a parceria constante da psicóloga Flávia Wagner, que sempre disponibilizou seu

tempo para ensinar as ferramentas de neuropsicologia. Vocês todos são amigos, além de colegas de trabalho. Muito obrigada!

Agradeço ao professor dr. Luis Augusto Rohde pela dedicação em manter um grupo de pesquisa tão forte no âmbito internacional e pela colaboração inestimável a este trabalho. Obrigada pela confiança, as oportunidades que me são oferecidas e por ser um grande exemplo de dinamismo e dedicação à pesquisa. Também agradeço toda a equipe do ProDAH/HCPA, pela oportunidade de aprendizado, pela coleta da amostra e orientação, especialmente à Clarissa Paim, secretária do Programa, pela competência e atenção.

Não tenho palavras suficientes para agradecer o apoio e dedicação da professora Mara Hutz. Muito obrigada pelo carinho, pela confiança no meu trabalho, pelos conselhos, pela atenção e pelas ideias. Ao longo desses 10 anos de convívio, aprendi muito ao seu lado e hoje eu sei que finalizarei muito satisfeita o doutorado, graças à sua parceria, exemplo e confiança. Se no futuro eu me tornar um pouco da pesquisadora que és, já me sentirei muito feliz!

Quero agradecer aos meus amigos e irmãos “biólogos” que fiz ao longo da minha graduação, Paola e Fábio, e seus respectivos cônjuges, Maurício e Daniele. Vocês são amigos para toda a vida e o apoio de vocês foi fundamental. Aos amigos desde a infância ou adolescência e me conhecem tão bem, tanto minhas qualidades quanto meus defeitos, eu só tenho o que agradecer: Bel, Luciana, Mauricinho e Vanessa! Muito obrigada por estarem sempre comigo me apoiando, mesmo sem entender genética. Também agradeço por vocês trazerem para minha vida o Felipe, o Duda, a Márcia e o Pedro.

Agradeço ao amigo Luciano Alencastro pelos ouvidos pacientes que tanto me escutaram e pelos ensinamentos que me fazem entender melhor a vida e a mim mesma, ajudando-me sempre a crescer como ser humano.

Quero agradecer minhas duas mães que conquistei ao longo da vida: Flávia e Isabel. À Flávia agradeço as maravilhosas conversas que sempre acrescentaram muito ao meu crescimento e à Isabel por ter me recebido como filha em sua família. Obrigada, vocês duas, pela parceria e apoio que sempre estão dispostas a me dar. Agradeço aos meus amados sobrinhos por permitirem que eu os amassasse sempre que possível. Faz-me muito bem o carinho de vocês, as brincadeiras e risadas. Amo muito! Agradeço o Luiz Gustavo, meu irmão, e a Fernanda, minha cunhada. Agradeço a minha amada mãe, Marilce, por sempre demonstrar

seu amor, muitas vezes me entender e me desejar sempre o que tem de melhor na vida. Agradeço também o meu amado pai, “seu Antônio” ou “Telvoco”. Utilizando uma metáfora para explicar o que meu pai fez por mim, posso dizer que foi ele quem me colocou em um avião, fechou a porta e disse: “Vai minha filha, decola. Vai em busca da tua felicidade!”. Obrigada, pai. Não tenho palavras para agradecer tudo o que fizeste e faz por mim.

Ao meu marido, agradeço por seu amor sempre demonstrado por palavras e o carinho de cada gesto, pela parceria, entendimento, companheirismo e confiança. O Zé é quem faz meus dias mais felizes. É quem me dá força nos momentos críticos e é quem comemora comigo cada conquista, desde as mais singelas. Te quero para sempre. Obrigada por tudo! Te amo muito!

## SUMÁRIO

---

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES .....	8
RESUMO .....	10
ABSTRACT .....	12
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO.....	14
1. Considerações Gerais .....	14
2. Neurobiologia do TDAH.....	17
3. Neuropsicologia do TDAH.....	21
4. Etiologia do TDAH .....	23
5. Estudos genéticos e moleculares do TDAH .....	24
5.1 Estudos de genes candidatos .....	24
5.2 Estudos de associação por varredura genômica .....	26
5.3 Variações no número de cópias .....	27
6. Genes de neurodesenvolvimento e TDAH.....	29
6.1 CDH13.....	30
6.2 CTNNA2 .....	32
6.3 GIT1 .....	34
6.4 NOS1.....	35
6.5 MAP1B .....	38
6.6 SNAP25.....	40
CAPÍTULO II – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS .....	42
CAPÍTULO III – <i>Association study of GIT1 gene with attention-deficit hyperactivity disorder in Brazilian children and adolescents</i> .....	44
CAPÍTULO IV – <i>Cadherin-13 Gene is Associated With Hyperactive/Impulsive Symptoms in Attention/Deficit Hyperactivity Disorder</i> .....	50
CAPÍTULO V – <i>Could neurodevelopmental genes partially explain genetic differences between ADHD in children and adults?</i> .....	80
CAPÍTULO VI – <i>The role of MAP1B and NOS1 genes in working memory in youths with ADHD.</i> .....	81
CAPÍTULO VII – DISCUSSÃO.....	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	105
ANEXOS .....	121

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES**

---

3' UTR – região 3' não traduzida  
5HTT – transportador de serotonina  
ADRA2A – receptor adrenérgico 2A  
AMPH – anfetamina  
CDH13 – caderina 13  
CDH2 – caderina 2  
cM – centimorgans  
CNV – variação no número de cópias  
COMT – catecol-O-metiltransferase  
CPF – córtex pré-frontal  
CTNNA2 – catenina  $\alpha 2$   
DA – dopamina  
DAT – transportador de dopamina  
DAT1 – gene transportador de dopamina  
DBH – dopamina hidroxilase  $\beta$   
DC-VC – doença comum/variante comum  
DL – desequilíbrio de ligação  
DLCPF – região dorso lateral do córtex pré-frontal  
DNA – ácido desoxirribonucleico  
DRD2 – receptor D2 de dopamina  
DRD4 – receptor D4 de dopamina  
DRD5 – receptor D5 de dopamina  
DSM-5 – Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais – versão 5  
DSM-IV – Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais – versão 4  
GIT1 – proteína adaptadora multifuncional acoplada à proteína G  
GPCR – receptor acoplado à proteína G  
GPI – glicosilfosfatidilinositol  
GRM5 – receptor metabotrópico de glutamato 5



GRM7 – receptor metabotrópico de glutamato 7  
GWAS – estudos de associação por varredura genômica  
HTR1B – receptor 1B de serotonina  
kb – kilo base  
kD – kilodaltons  
MAOA – enzima monoamina-oxidase A  
MAP1A – proteína associada aos microtúbulos 1A  
MAP1B – proteína associada aos microtúbulos 1B  
mGluR – receptor metabotrópico de glutamato  
MPH – metilfenidato  
NA – noradrenalina  
NMDAr – receptor ionotrópico de glutamato  
NO – óxido nítrico  
NOS1 – óxido nítrico sintetase 1 (neuronal)  
OR – *odds ratio*  
pb – pares de base  
PPI – inibição pré-pulso  
QI – quociente de inteligência  
RDoC – Projeto *Research Domain Criteria*  
RNA – ácido ribonucleico  
SNAP25 – proteína de 25kD associada ao sinaptossomo  
SNP – polimorfismo de base única  
STR – repetições curtas em tandem  
TDAH – transtorno de déficit de atenção e hiperatividade  
VNTR – número variável de repetições em tandem  
WISC-III – escala Wechsler de inteligência para crianças – 3ª edição

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns da infância e adolescência, afetando em torno de 5% das crianças em idade escolar. Alguns estudos sugerem que até 66% dos pacientes continuam a apresentar sintomas significativos na idade adulta. A prevalência estimada de TDAH em adultos situa-se entre 2,5% e 4,9%. O TDAH possui uma alta herdabilidade; no entanto, os genes de risco para esse fenótipo ainda não foram identificados. Na busca por novos genes candidatos, os genes envolvidos em rotas de neurodesenvolvimento surgiram como uma série de novas e promissoras possibilidades que podem contribuir para o conhecimento da genética desse transtorno. O objetivo do presente estudo foi investigar o papel de polimorfismos de base única (SNP) nos genes *CDH13*, *CTNNA2*, *GIT1*, *NOS1*, *MAP1B*, e *SNAP25* na suscetibilidade genética ao TDAH, durante a infância e idade adulta. Um total de 1136 casos e 946 controles foi analisado, incluindo amostras de crianças, jovens e adultos, tanto de amostras de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como da coorte de nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas. Ao longo dessa tese, os resultados foram organizados em quatro artigos. No primeiro estudo, o polimorfismo *rs550818* do gene *GIT1* não foi associado com o TDAH. Através da análise de caso-controle, o *odds ratio* para o genótipo *CT* foi 0,75 (95% IC: 0,49–1,15;  $p = 0,184$ ) e 1,09 para *TT* (95% IC: 0,42–2,79;  $p = 0,862$ ). Da mesma forma, análises quantitativas não mostraram associação com sintomas de hiperatividade/impulsividade ( $F = 0,497$ ;  $p = 0,609$ ). No segundo artigo, as análises caso-controle não mostraram associação entre os SNPs *rs6565113*, *rs11646411* e *rs11150556* do gene *CDH13*, e *rs13395022* do gene *CTNNA2*, com TDAH. Entretanto, o SNP *rs11150556* foi associado aos sintomas de hiperatividade/impulsividade em crianças ( $F = 4,56$ ;  $p = 0,026$ ) e adultos jovens da coorte 1993 de Pelotas ( $F = 3,97$ ;  $p = 0,033$ ). Esta associação não foi observada na amostra de pacientes adultos. O terceiro trabalho sugere que o SNP *rs8636* do gene *SNAP25* está associado aos escores de sintomas totais de TDAH ( $F = 11,22$ ;  $p = 0,004$ ), enquanto o polimorfismo *rs478597* do gene *NOS1* parece estar associado aos sintomas de impulsividade ( $F = 5,490$ ;  $p = 0,040$ ), somente na amostra de pacientes adultos. No último artigo, verificou-se uma associação entre os polimorfismos nos genes *MAP1B* (*rs2199161*:  $F = 5,68$ ;  $p = 0,018$ )

e *NOS1* (*rs478597*:  $F = 6,83$ ;  $p = 0,018$ ) com o desempenho em tarefas que avaliam a memória de trabalho em crianças, especificamente durante o subteste de dígitos da terceira edição da escala de inteligência Wechsler. Os resultados obtidos nessa tese sugerem que os genes de neurodesenvolvimento exercem um papel importante no TDAH, estando possivelmente envolvidos nas diferenças genéticas encontradas entre crianças e adultos com este transtorno. Além disso, o TDAH parece ser mais bem contextualizado dimensionalmente, uma vez que os fatores genéticos parecem operar diretamente nos sintomas, levando-os a uma maior ou menor intensidade. Estas associações devem ser mais exploradas através de investigações prospectivas para que se possa compreender o papel desses genes na remissão/persistência do transtorno, bem como de fenótipos refinados, para esclarecer a contribuição destes genes à suscetibilidade ao TDAH.

## ABSTRACT

---

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders in children and adolescents, affecting around 5% of children worldwide. Some studies suggested that up to 66% of ADHD children will present clinically significant symptoms of the disorder in adulthood. ADHD prevalence is estimated between 2.5 and 4.9% in adults. The heritability of ADHD is high; however risk genes for this phenotype were not sufficiently identified. The search for new candidate genes has identified genes involved in neurodevelopmental pathways as new and promising possibilities that might contribute to understand ADHD genetics. The aim of the present study was to investigate single nucleotide polymorphisms (SNPs) at *CDH13*, *CTNNA2*, *GIT1*, *MAP1B*, *NOS1* e *SNAP25* genes in ADHD susceptibility, during childhood and adulthood. The total sample consisted of 1136 unrelated ADHD cases and 946 individuals without ADHD, including children, youths and adults from ADHD Outpatient Program from Hospital de Clínicas de Porto Alegre and from the 1993 Pelotas Birth Cohort. The findings were arranged into four papers. The first paper suggested that *rs550818* at *GIT1* gene is not associated with ADHD. In case-control analysis, the odds ratio for the *CT* genotype was 0.75 (CI 95%: 0.49–1.15,  $p = 0.184$ ) and 1.09 (CI 95%: 0.42–2.79,  $p = 0.862$ ) for *TT*. In the same direction, quantitative analysis did not detect significant association with hyperactivity/impulsivity scores ( $F = 0.497$ ,  $p = 0.609$ ). In the second paper, the *rs6565113*, *rs11646411*, and *rs11150556* SNPs at *CDH13* gene, and *rs13395022* SNP at *CTNNA2* gene were not associated with ADHD. However, *rs11150556* SNP was associated with hyperactivity/impulsivity scores in children ( $F = 4.56$ ,  $p = 0.026$ ) and youths from the 1993 Pelotas Birth Cohort ( $F = 3.97$ ,  $p = 0.022$ ). This association was not observed in adult patients. The results of third paper suggested that *rs8636* SNP at *SNAP25* gene is associated with total ADHD symptoms ( $F = 11.22$ ,  $p = 0.001$ ), whereas *NOS1 rs478597* SNP is associated with impulsivity scores ( $F = 5.490$ ,  $p = 0.020$ ) in adults patients. These associations were not observed in children. The last paper showed association between *MAP1B rs2199161* ( $F = 5.68$ ,  $p = 0.018$ ) and *NOS1 rs478597* ( $F = 6.83$ ,  $p = 0.018$ ) with verbal working memory performance in children, during digit span tasks from the Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition. The present results suggested that

neurodevelopmental genes play an important role in ADHD. These genes may contribute to understand differences between children and adults with ADHD. Moreover, ADHD is better viewed in a dimensional context, since genetic factors seem to operate throughout inattentive, hyperactive and impulsive symptoms. All these results should be further explored by prospective investigations to increase the knowledge of ADHD symptoms remission/persistence. Additionally, refined phenotypes could be useful to clarify the contribution of neurodevelopmental genes to ADHD susceptibility.

### ***1. Considerações Gerais***

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma das doenças psiquiátricas mais comuns na infância e adolescência, afetando em torno de 5% das crianças em idade escolar (Polanczyk et al., 2007; Polanczyk et al., 2014). Esse transtorno caracteriza-se por apresentar sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade inconsistentes com o estágio de desenvolvimento, prejudicando o desempenho acadêmico, social e econômico do paciente (Faraone et al., 2006).

O médico alemão Melchior Adam Weikard, em 1775, foi o primeiro a descrever um caso de uma doença caracterizada por desatenção, desorganização, imprudência e impaciência, sendo provavelmente a mais antiga referência científica conhecida ao TDAH (Barkley and Peters, 2012). Outros casos semelhantes de desatenção em crianças foram descritos em 1798, pelo médico escocês Alexander Crichton (1763 – 1856) em seu livro intitulado: *“An inquiry into the nature and origin of mental derangement”*. Portanto, há mais de duzentos anos surgiram na literatura médica os primeiros relatos de casos de pacientes com sintomas semelhantes ao TDAH (Lange et al., 2010). Em 1899, o primeiro artigo citando algum tipo de tratamento para crianças desatentas ou hiperativo-impulsivas foi publicado. Thomas Smith Clouston (1840 – 1915) delineou um tratamento com brometo de potássio (utilizado na época como anti-convulsivo e sedativo), acompanhado de intervenções sociais e uma dieta rica em leite (Warnke and Riederer, 2013). George Frederic Still (1868 – 1941) foi o primeiro que relacionou a causa desses sintomas com uma condição “física-mental” (Rohde et al., 2000). Essa teoria foi estendida por Alfred Tredgold (1870 – 1952) em 1908, quando classificou as causas como qualquer “dano mental”. Na década de 40, surgiu a designação “lesão cerebral mínima”, a qual foi modificada em 1962 para “disfunção cerebral mínima”, reconhecendo-se que as alterações características da síndrome relacionam-se mais a disfunções em vias nervosas do que propriamente a lesões nas mesmas (Rohde et al., 2000).

Atualmente, o diagnóstico desse transtorno é exclusivamente clínico, baseado em sistemas classificatórios como o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, versão 5 (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013). De acordo com os critérios do DSM-5, o TDAH caracteriza-se por apresentar dois grupos básicos de sintomas: desatenção e hiperatividade/impulsividade (Tabela 1). Para o diagnóstico, a criança ou adolescente deve apresentar pelo menos seis sintomas de desatenção e/ou seis sintomas de hiperatividade/impulsividade, no mínimo por seis meses e com caracterização de prejuízo em atividades sociais, acadêmicas e ocupacionais. Lançado recentemente, o DSM-5 estabeleceu algumas mudanças nos critérios diagnósticos do TDAH em relação à edição anterior, o DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Entre as alterações instituídas, incluem-se a elevação da idade de início dos sintomas de sete para doze anos e a necessidade dos pacientes acima de 17 anos apresentarem cinco sintomas de cada grupo (ou de ambos) para o diagnóstico positivo de TDAH, ao invés de seis, como estabelecido para crianças.

**Tabela 1:** Sintomas do TDAH de acordo com o DSM-5.

<b>Desatenção</b>	<b>Hiperatividade/Impulsividade</b>
1. Dificuldade em organizar tarefas e atividades;	1. É inquieto com as mãos e os pés quando sentado;
2. Dificuldade em seguir instruções e finalizar tarefas;	2. Parece estar sempre com o “motor ligado”;
3. Dificuldade em manter a atenção durante atividades ou brincadeiras;	3. Corre pelo ambiente e “escala” tudo, em momentos inapropriados;
4. Evita se engajar em tarefas que exijam esforço mental sustentado;	4. Dificuldade em brincar ou se engajar em atividades de lazer quieto;
5. Perda frequente de coisas necessárias à realização de tarefas;	5. Dificuldade em ficar sentado, em sala de aula e outras situações;
6. Parece não estar ouvindo;	6. Fala excessivamente;
7. Fácil distração por estímulos externos;	7. Dá respostas impulsivas, sem esperar o final da pergunta;
8. Esquecimento em atividades diárias;	8. Dificuldade em esperar pela sua vez;
9. Não dá atenção aos detalhes.	9. Interrompe os outros facilmente.

Abreviações: TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, DSM-5: Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais – versão 5.

O curso clínico desta patologia é bastante complexo e frequentemente os sintomas persistem ao longo da vida, sugerindo que o TDAH possa ser considerado uma doença crônica do desenvolvimento (Faraone et al., 2006). A prevalência estimada de TDAH em adultos situa-se entre 2,5% e 4,9% (Franke et al., 2012). Embora a prevalência da persistência da doença ainda não esteja totalmente esclarecida, alguns estudos sugerem que até 66% dos pacientes continuam a apresentar sintomas significativos de TDAH na idade adulta (Barkley et al., 2002; Haavik et al., 2010; Matte et al., 2012). Além disso, pesquisas clínicas demonstraram que os sintomas principais do TDAH em adultos diferem parcialmente daqueles conhecidos em crianças e adolescentes, pois os sintomas de hiperatividade/impulsividade tendem a diminuir com a idade, enquanto que os sintomas de desatenção, desorganização e distração são mais persistentes (Biederman et al., 2000). Mais do que qualquer outro transtorno psiquiátrico, o TDAH tende a aparecer associado a uma variedade de comorbidades. As mais comuns são os transtornos disruptivos do comportamento (transtorno oppositor desafiante e transtorno de conduta), transtornos de ansiedade e transtornos de humor (Spencer, 2006; Stergiakouli and Thapar, 2010). Estudos genéticos sugerem que fatores de risco podem ser compartilhados entre o TDAH e suas comorbidades (Stergiakouli and Thapar, 2010).

O prejuízo para o paciente nas atividades pessoais da vida cotidiana e para a sociedade devido ao TDAH é bastante considerável desde a infância (Klein et al., 2012). Nessa fase, o TDAH está associado a um risco aumentado de baixo desempenho escolar, repetências, relações conturbadas com familiares e colegas. Durante a adolescência, os indivíduos são mais propensos a tornarem-se delinquentes, não finalizar o ensino médio e, além disso, fazer uso de drogas. Adultos diagnosticados com TDAH sofrem com prejuízos em atividades profissionais, divórcios, prisões, internações psiquiátricas, maiores problemas na condução de veículos automotivos e possuem um risco maior de apresentar um comportamento antissocial associado ao abuso/dependência de drogas (Barkley, 2004; Wilens and Dodson, 2004; Klein et al., 2012). Portanto, essas características destacam a importância do acompanhamento e/ou tratamento dos indivíduos com TDAH para as famílias e sociedade em geral.



O tratamento do TDAH envolve uma abordagem múltipla, abrangendo intervenções psicossociais e psicofarmacológicas (Rohde et al., 2000). Na intervenção psicossocial, é de extrema importância que os pais, familiares e professores compreendam o problema e se engajem na criação de novas estratégias para o auxílio dessas crianças/adolescentes na organização e planejamento das atividades. Para que o desempenho escolar dos pacientes com TDAH não seja prejudicado, o aluno deve receber o máximo possível de atendimento individualizado (Rohde et al., 2000). Embora a abordagem psicossocial seja considerada eficaz em muitos aspectos, um ensaio clínico multicêntrico, que acompanhou 579 crianças com TDAH por 14 meses, verificou que os pacientes que foram atendidos através de uma abordagem combinada (medicação e intervenção psicossocial) não obtiveram maior eficácia quando comparados às crianças que receberam apenas tratamento medicamentoso (MTA, 1999). Portanto, a terapia farmacológica tem um papel essencial no tratamento do TDAH. Os medicamentos estimulantes, metilfenidato (MPH) e anfetamina (AMPH), são os de primeira escolha e diversos estudos demonstram sua eficácia na melhora dos sintomas de TDAH em crianças, adolescentes e adultos (Greenhill et al., 2002; Nutt et al., 2007). No Brasil, o MPH é basicamente o único estimulante utilizado para essa finalidade. Entretanto, apesar da eficácia reconhecida, sabe-se que a resposta ao tratamento é influenciada por diversos fatores individuais e os fatores genéticos devem ser considerados como uma das fontes de variabilidade de resposta à medicação. Dessa forma, existem cada vez mais pesquisas com o objetivo de entender essa variabilidade devida à hereditariedade, tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos com TDAH (Contini et al., 2013; Bruxel et al., 2014).

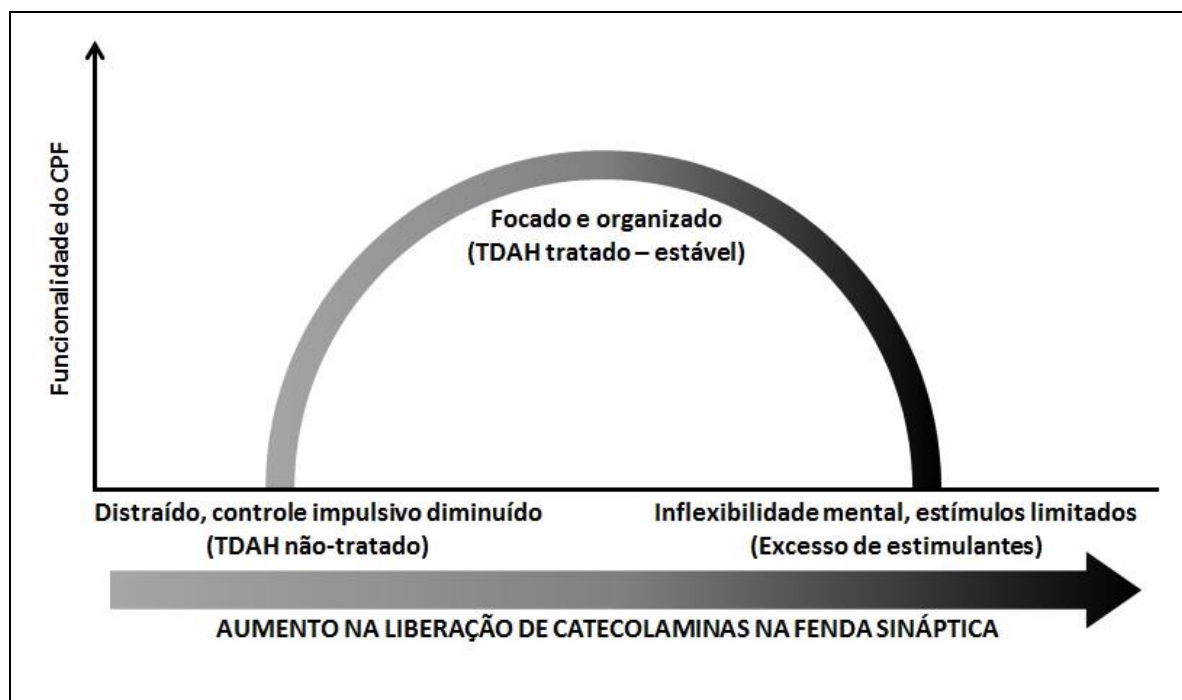
## ***2. Neurobiologia do TDAH***

O TDAH é uma doença altamente heterogênea e, por isso, acredita-se que sua neurobiologia seja de proporcional complexidade. Apesar dos processos envolvidos não serem completamente compreendidos, os avanços na área de neurociências, nos últimos anos, possibilitaram uma maior compreensão sobre a etiologia desse transtorno.

O primeiro estudo que propôs o envolvimento dos sistemas das catecolaminas no TDAH foi realizado por Wender et al. em 1971. Neste trabalho, os autores apontam que os níveis de dopamina (DA) e noradrenalina (NA) estariam diminuídos nos pacientes com TDAH e que as medicações normalmente utilizadas no tratamento desse transtorno compensariam esse déficit. Diversos estudos mostraram que o MPH bloqueia a recaptação de DA e NA pelos seus respectivos transportadores, enquanto a AMPH também aumenta a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica pela estabilização e internalização dos mesmos transportadores (Castellanos and Tannock, 2002; Genro et al., 2010). Apesar de tanto a DA quanto a NA serem aparentemente importantes no TDAH, o sistema dopaminérgico foi o principal foco dos estudos iniciais (Genro et al., 2010). Em 1991, Levy propôs a teoria dopaminérgica, sugerindo que déficits de DA em regiões cerebrais específicas, como áreas corticais e o *striatum*, podem causar os sintomas do TDAH. A teoria dopaminérgica foi muito importante no entendimento da patofisiologia do TDAH, embora o envolvimento desse sistema seja muito mais complexo do que originalmente proposto, com a participação conjunta de outros neurotransmissores (Genro et al., 2010).

Pesquisas de imagem e testes neuropsicológicos mostraram que crianças com TDAH apresentam um desempenho prejudicado em funções cognitivas e executoras, processos claramente relacionados ao lobo frontal e áreas sub-corticais (Arnsten and Li, 2005; Diamond, 2007). O córtex pré-frontal (CPF) é responsável pela regulação da atenção, organização e planejamento, além da inibição comportamental e pensamentos inapropriados (Arnsten, 2009). As áreas sensoriais do cérebro projetam sua informação até o CPF, o qual regula a atenção baseada em sua relevância, selecionando o que é importante dentro do que está ocorrendo e sendo captado do “mundo externo”. Portanto, o CPF tem a capacidade de suprimir o processamento de estímulos externos irrelevantes para a atenção e aprimorar o processamento de estímulos, muitas vezes não salientes, importantes para a manutenção da atenção (Arnsten, 2009). Esse processo chama-se inibição pré-pulso (PPI), habilidade essa que está comprometida nos portadores de alguns transtornos psiquiátricos devido ao déficit funcional do CPF, incluindo o TDAH (Ashare et al., 2010). Tanto lesões quanto o próprio desequilíbrio dos níveis de neurotransmissores nas áreas cerebrais frontais podem determinar uma

sintomatologia muito semelhante ao TDAH (Arnsten and Li, 2005). A funcionalidade do CPF é altamente sensível aos níveis de catecolaminas e a liberação desses neurotransmissores na fenda sináptica ocorre de acordo com o estímulo recebido. Entretanto, a emissão de uma quantidade muito pequena ou excessiva de catecolaminas prejudica o funcionamento do CPF, obedecendo graficamente a uma curva em “U” invertido (Figura 1, adaptada de Arnsten and Pliszka, 2011).



**Figura 1:** O córtex pré-frontal (CPF) é extremamente sensível aos níveis de catecolaminas lançadas na fenda sináptica. Esses neurotransmissores são liberados de acordo com o estímulo recebido, baseado em sua relevância. Tanto a insuficiência quanto o excesso de dopamina e noradrenalina são prejudiciais ao funcionamento do CPF (Figura adaptada de Arnsten and Pliska, 2011)

Algumas anormalidades parecem estar vinculadas ao desenvolvimento do tecido cerebral, sugerindo que o TDAH seja um transtorno de neurodesenvolvimento. Segundo a revisão de Solanto (2002), os estudos de neuroimagem convergem seus resultados, revelando que crianças com TDAH apresentam em média um volume cerebral 4% menor, quando comparadas com crianças normais. Uma meta-análise de estudos de imagem confirma uma

redução global do cérebro em crianças com TDAH e indica que as maiores diferenças encontram-se no vermis cerebelar, no corpo caloso, no volume cerebral total e direito; e no caudato direito (Valera et al., 2007). Além da diminuição no volume cerebral, os giros corticais estão diminuídos em crianças com TDAH, sendo, portanto, uma característica morfológica importante no cérebro desses pacientes, apontando para a necessidade de identificação dos mecanismos do desenvolvimento neurológico que contribuem para o TDAH (Wolosin et al., 2009). Além disso, aparentemente, existem no cérebro de crianças com esse transtorno algumas anormalidades microestruturais que podem representar falhas durante a maturação cerebral, uma anormalidade aparentemente específica dessa doença (Pavuluri et al., 2009).

Shaw *et al.* (2007) propuseram que a natureza da disfunção cerebral no TDAH pode estar relacionada a um atraso na maturação do córtex. Neste trabalho, foram comparadas 223 imagens cerebrais de crianças com TDAH com 223 imagens de crianças saudáveis e concluiu-se que o padrão do desenvolvimento cerebral é semelhante entre os grupos, porém o desenvolvimento difere no tempo, ou seja, a doença parece estar mais relacionada a um atraso do que a um desvio neste processo. Esse atraso na maturação foi mais proeminente em regiões pré-frontais. Resultados posteriores sugerem que a remissão dos sintomas de TDAH ao longo da vida pode ser caracterizada por uma normalização nesse atraso inicial de desenvolvimento, enquanto que a persistência dos sintomas pode ser caracterizada por uma trajetória de desenvolvimento neurológico mais desviante da normal (Shaw et al., 2010; Shaw et al., 2013). Além disso, a taxa de maturação cerebral em crianças com desenvolvimento cerebral típico parece ser afetada pela gravidade de sintomas de hiperatividade/impulsividade. Quando esses indivíduos foram agrupados conforme a quantidade desses sintomas, mesmo sem o diagnóstico de TDAH, a taxa de maturação cerebral foi menor nas crianças com sintomas moderados de hiperatividade/impulsividade, assemelhando-os às taxas de pacientes com TDAH, enquanto o contrário ocorreu em indivíduos assintomáticos (Shaw et al., 2011).

Apesar dos pacientes com TDAH aparentemente apresentarem diferenças volumétricas e atraso na maturação cerebral, a relação entre essas medidas e o transtorno na fase adulta ainda não é claramente compreendida. Na tentativa de elucidar essa questão, duas

meta-análises foram realizadas com dados de amostras de crianças e adultos com TDAH (Nakao et al., 2011; Frodl and Skokauskas, 2012). Nakao et al. (2011) reunindo as investigações em crianças e adultos verificaram uma redução global dos núcleos da base localizados no hemisfério direito do cérebro. Já Frodl e Skokauskas (2012) sugeriram que somente as crianças com TDAH apresentavam uma redução da região dos núcleos da base, enquanto que os adultos pareciam exibir alterações nas regiões do córtex cingulado anterior e amígdala. Recentemente, Onnink et al. (2014) investigaram a diferença volumétrica em diversas regiões cerebrais entre 119 adultos com TDAH e 107 controles, porém não encontraram uma diferença significativa no volume total do cérebro. Contudo, homens com TDAH mostraram um volume diminuído no caudato direito, e essa diferença foi mais evidente de acordo com uma maior quantidade de sintomas de hiperatividade/impulsividade. Esses resultados sugerem que as diferenças volumétricas na região do caudato direito podem persistir na idade adulta, mas somente em homens com TDAH (Onnink et al., 2014).

Mais estudos são necessários para o esclarecimento das diferenças neurobiológicas entre crianças e adultos com TDAH, principalmente utilizando uma abordagem longitudinal, onde as possíveis diferenças poderão ser avaliadas ao longo do desenvolvimento. Apesar de serem classificados como portadores do mesmo transtorno psiquiátrico, crianças e adultos com TDAH parecem apresentar muitas diferenças neurobiológicas, e possivelmente genéticas, que ainda precisam ser elucidadas.

### ***3. Neuropsicologia do TDAH***

A avaliação neuropsicológica é uma ferramenta auxiliar muito importante na prática clínica. Essa avaliação é baseada em testes que procuram compreender o desempenho e a capacidade de funções cognitivas e executoras do paciente. Cada vez mais o TDAH é considerado não somente um distúrbio de atenção, mas de vários aspectos de “autocontrole”, tanto pelo esforço quanto pela automatização de comportamento do indivíduo (Nigg, 2005).

Diversos modelos teóricos diferentes foram propostos para explicar o déficit cognitivo/executivo em indivíduos com TDAH. Inicialmente, o objetivo das pesquisas na área de neuropsicologia era buscar um sistema único que oferecesse uma explicação para os sintomas desse transtorno (Pennington, 2005). Entretanto, diversos correlatos neuropsicológicos estão bem estabelecidos e sugere-se que mais de um processo neural e psicológico podem explicar a heterogeneidade do funcionamento cognitivo no TDAH (Sonuga-Barke, 2005; Sonuga-Barke et al., 2010). Apesar de não existir um consenso na literatura sobre qual modelo é o mais adequado, estudos de revisão e meta-análise demonstraram que os principais déficits associados ao transtorno envolvem controle inibitório, memória de trabalho, planejamento, vigilância, variabilidade no tempo de reação e aversão à resposta tardia (Martinussen et al., 2005; Nigg, 2005; Willcutt et al., 2005; Sonuga-Barke et al., 2008; Tamm et al., 2012).

O conhecimento sobre os déficits neuropsicológicos do TDAH pode trazer à tona as bases patofisiológicas e funcionais que estão prejudicadas nos pacientes, além de auxiliar na classificação do transtorno e, eventualmente, ser incorporado no diagnóstico (Sonuga-Barke et al., 2008). Uma das medidas mais utilizadas na neuropsicologia do TDAH é a memória de trabalho, uma das funções executoras do CPF, caracterizada pela capacidade de armazenar e manipular informações por um breve período de tempo (Baddeley, 2010). Em uma meta-análise realizada por Martinussen et al. (2005), a medida de memória de trabalho foi considerada como um endofenótipo do TDAH, podendo ser mais explorada em estudos neurobiológicos e genéticos (Gau and Shang, 2010). Os endofenótipos são fenótipos intermediários que podem ser medidos em níveis cognitivos ou neurobiológicos, sendo mais próximos da etiologia de um distúrbio psiquiátrico do que o comportamento observado nos pacientes (Gottesman and Gould, 2003). Martinussen et al. (2005) concluíram que o déficit na memória de trabalho está associado ao TDAH. Entretanto, nem todas as crianças e adolescentes com TDAH apresentam esse prejuízo funcional.

#### ***4. Etiologia do TDAH***

Muitos estudos foram realizados sobre a etiologia do TDAH. No entanto, devido a sua complexidade, os fatores que causam esse transtorno ainda não foram esclarecidos (Steinhausen, 2009). A maior parte desses estudos sugere que o TDAH é determinado por muitos fatores genéticos e ambientais que interagem entre si de uma forma altamente complexa (Stergiakouli and Thapar, 2010).

Diversos estudos de risco ambiental sugeriram fatores ambientais associados ao TDAH. Contudo, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a maioria das abordagens utilizadas até o momento não nos permite inferir causalidade (Nigg, 2013; Thapar et al., 2013). Dentre os fatores ambientais mais bem estudados e que podem ter sua contribuição para a etiologia do TDAH, incluem-se fatores pré- e perinatais como o tabagismo materno durante a gestação, baixo peso ao nascer, prematuridade, adversidades familiares e exposição a toxinas, como pesticidas e chumbo (Thapar et al., 2013).

As primeiras investigações genéticas do TDAH, ditas como clássicas, analisaram amostras de famílias, gêmeos e crianças adotivas. Através desses estudos, foi sugerido que os sintomas de hiperatividade se mantinham nos núcleos familiares, apresentando recorrência familiar (Morrison and Stewart, 1971; Cantwell, 1972). Estudos posteriores também demonstraram que os sintomas de TDAH segregam entre os familiares das crianças com esse transtorno, evidenciando, assim, a existência de um forte componente genético (Biederman et al., 1990; Faraone et al., 1991). Os sintomas de hiperatividade parecem ser mais frequentemente encontrados em famílias biológicas de crianças com TDAH do que em famílias adotivas (Faraone et al., 2005). Além disso, resultados longitudinais sugeriram que o risco para essa doença pode ser maior entre os parentes em primeiro grau de crianças e adolescentes que persistem com esse diagnóstico na fase adulta, o que não ocorre entre os parentes próximos de adolescentes que apresentam remissão de sintomas com a idade (Franke et al., 2012).

Uma revisão de vinte estudos de gêmeos estimou uma herdabilidade de 76% para o TDAH em crianças, demonstrando que a contribuição genética para esse transtorno na

infância e adolescência situa-se entre as mais altas em relação a outros transtornos psiquiátricos (Faraone et al., 2005). Já a herdabilidade do TDAH durante a fase adulta é menor do que a observada na fase inicial de desenvolvimento, sendo estimada entre 30% a 40% (Franke et al., 2012). Algumas considerações podem ser apontadas para explicar essa discrepância como, por exemplo, o preenchimento das escalas durante a fase adulta, realizado pelo próprio paciente (como uma autoavaliação) algo que não ocorre na infância porque os pais respondem pela criança (Franke et al., 2012).

Cada vez mais as pesquisas apontam para a complexidade do componente genético do TDAH. Sabe-se que diversos genes de pequeno efeito podem interagir de uma forma complexa entre si e com o ambiente para determinar esse transtorno (Nigg et al., 2010). Os mesmos fatores de risco que determinam a suscetibilidade ao TDAH poderiam também apresentar um papel importante no curso da doença ao longo do tempo. Além disso, alguns fatores de risco adicionais (tanto genéticos quanto ambientais), que não influenciam a origem do TDAH em si, poderiam contribuir na modificação do curso clínico ou na variabilidade fenotípica do transtorno e em suas consequências (Thapar et al., 2007).

## ***5. Estudos genéticos e moleculares do TDAH***

### ***5.1 Estudos de genes candidatos***

A análise de genes candidatos é a abordagem mais utilizada para estudar a genética de doenças complexas. Nessa abordagem, as investigações partem de uma hipótese prévia, onde os produtos dos genes escolhidos possivelmente estão envolvidos na fisiopatologia da doença. Devido à importância do sistema dopaminérgico proveniente da teoria proposta por Levy (1991), os primeiros estudos de associação com TDAH foram realizados com os genes relacionados à DA (Genro et al., 2010). Os genes do transportador de dopamina (*DAT1*) e do receptor D4 de dopamina (*DRD4*) foram alvos de um grande número de investigações (Akutagava-Martins et al., 2013).



De acordo com Faraone *et al.* (2014), existem quatro razões principais para apontar o gene *DAT1* como um dos possíveis fatores genéticos do TDAH: (1) a neurotransmissão dopaminérgica é controlada pela proteína DAT; (2) a proteína DAT é o principal alvo terapêutico do MPH e AMPH; (3) camundongos *knockout* para o gene *DAT1* apresentam comportamento semelhante ao TDAH: hiperatividade e disfunções no seu controle inibitório; (4) o gene *DAT1* se localiza próximo a um *locus* gênico associado ao TDAH por estudos de ligação, a região 5p13.

O polimorfismo mais bem estudado no gene *DAT1* é um número variável de repetições em tandem (VNTR), de 40 pares de bases (pb), localizado na região 3' não traduzida (3'UTR). Os alelos de dez (10R) e nove (9R) repetições são os mais comuns. Estudos mostram que o alelo 10R do VNTR 3'UTR está associado com TDAH em crianças e adolescentes, enquanto que o alelo 9R parece ser associado com a forma persistente do transtorno (Franke *et al.*, 2010). Outro VNTR estudado no *DAT1* é uma repetição de 30pb localizada no intron 8 do gene, onde os alelos mais comuns são os de cinco e seis repetições. A meta-análise de Gizer *et al.* (2009) mostra associação de ambos os VNTRs com o TDAH, porém com um efeito modesto e com uma certa variabilidade de resultados entre os estudos analisados. Uma possível explicação para essa variabilidade é a presença de heterogeneidade alélica (Gizer *et al.*, 2009). Isso porque estudos de associação indicam que outras regiões dentro do gene *DAT1* também podem contribuir para o risco ao TDAH. Associações significativas com esse transtorno também foram descritas com polimorfismos da região promotora do gene, tanto em crianças quanto em adultos (Brookes *et al.*, 2008; Genro *et al.*, 2008; de Azeredo *et al.*, 2014).

Os estudos iniciais com o gene *DRD4* no TDAH ocorreram devido a sua associação com a dimensão de personalidade conhecida como “busca por novidades”, um componente de personalidade altamente representado em pacientes com esse transtorno (Benjamin *et al.*, 1996; Ebstein *et al.*, 1996). O VNTR de 48pb no éxon 3 é o polimorfismo mais bem estudado nesse gene, sendo os alelos de duas (2R), quatro (4R) e sete (7R) repetições os mais frequentes na população. O alelo 7R foi consistentemente associado ao TDAH com um *odds ratio* (OR) de 1,33, sendo considerado de risco para o transtorno (Gizer *et al.*, 2009). Além do número de

cópias desse VNTR, alguns estudos mostraram um excesso de variantes raras dentro desses alelos nos pacientes com TDAH, salientando a importância não somente do número de repetições, mas também das variantes raras encontradas na região do VNTR para a etiologia do TDAH (Grady et al., 2003; Tovo-Rodrigues et al., 2012).

Além do *DAT1* e *DRD4*, os genes dos receptores D2 (*DRD2*) e D5 (*DRD5*) de dopamina também estão entre os genes candidatos da rota dopaminérgica com resultados significantes em meta-análises de TDAH (Gizer et al., 2009; Faraone et al., 2014). Entre outros genes candidatos com estudos relevantes incluem-se os que codificam enzimas metabolizadoras de catecolaminas: catecol-O-metiltransferase (*COMT*), monoamina-oxidase A (*MAOA*) e dopamina hidroxilase beta (DBH); e genes de outras rotas de neurotransmissores, como o transportador de serotonina (*5HTT*), receptor 1B de serotonina (*HTR1B*) e o receptor adrenérgico 2A (*ADRA2A*) (Gizer et al., 2009; Faraone et al., 2014). A associação desses genes com o TDAH, embora tenha sido replicada em muitos estudos, revelou que eles apresentam tamanhos de efeito pequenos e explicam somente uma pequena parcela da alta herdabilidade estimada para o TDAH (Akutagava-Martins et al., 2013).

## **5.2 Estudos de associação por varredura genômica**

Os estudos de associação por varredura genômica (do inglês, GWAS) não possuem uma hipótese prévia, sendo uma ferramenta muito importante para a identificação de novos genes candidatos. Os GWAS são baseados na hipótese “doença comum/variante comum” (DC-VC), onde a transmissão do transtorno ocorreria através de diversas variantes comuns em diferentes genes, além de uma possível influência de genes modificadores (Marian, 2012). O alvo dos GWAS são os polimorfismos de base única (SNPs), os quais formam a maioria das diferenças nas sequências de DNA encontradas entre duas pessoas. As amostras são genotipadas para milhares a milhões de SNPs com o objetivo de cobrir todo o genoma, gerando uma grande quantidade de dados. Para que um SNP seja considerado associado a um fenótipo, o valor de *P* deve ser inferior a  $5 \times 10^{-8}$ , devido à correção para múltiplos testes (Cichon et al., 2009).

Até o momento, foram publicados nove GWAS independentes em amostras de TDAH. Seis utilizaram amostras de crianças e adolescentes e outros três, amostras de adultos. Em nenhum estudo a significância estatística foi atingida e poucos resultados apresentaram sobreposição (Lesch et al., 2008; Neale et al., 2008; Mick et al., 2010; Neale et al., 2010a; Hinney et al., 2011; Stergiakouli et al., 2012; Ebejer et al., 2013; Yang et al., 2013; Sanchez-Mora et al., 2014). Deve-se ressaltar que não houve evidências suficientes para sustentar o importante papel de genes envolvidos em rotas de neurotransmissores, previamente apontados nos estudos de associação com TDAH. Entretanto, através dos GWAS, genes relacionados à comunicação entre células estão sendo apontados como possíveis candidatos, incluindo processos como divisão e sobrevivência celular, adesão e polaridade, migração e plasticidade neuronal, regulação da matriz extracelular e remodelamento do citoesqueleto (Franke et al., 2009). Dessa forma, os resultados desse tipo de estudo indicaram toda uma gama de novas e promissoras possibilidades para investigações genéticas do TDAH (Genro et al., 2010).

Deve-se destacar que apesar de muitos *loci* estarem sendo associados a diversos fenótipos através de GWAS, os mecanismos moleculares através dos quais estes atuam ainda são desconhecidos. Na prática, a interpretação de resultados de GWAS é bastante complicada. Primeiramente, os SNPs identificados provavelmente fazem parte de uma região maior de interesse, onde também estão localizadas outras variantes (van der Sijde et al., 2014). Não necessariamente o SNP apontado pelo GWAS é o principal da região, podendo estar, naquela população, em desequilíbrio de ligação (DL) com a variante associada ao fenótipo. Além disso, na maioria das vezes, os SNPs apontados estão fora de regiões codificantes, estando, portanto, em regiões intrônicas, indicando que os mecanismos subjacentes ao transtorno muito provavelmente são mais relacionados com a regulação gênica (van der Sijde et al., 2014). Dessa maneira, torna-se ainda mais difícil a interpretação dos resultados de GWAS e o entendimento das consequências diretas dessas variantes.

### ***5.3 Variações no número de cópias***

As variações no número de cópias, ou CNVs (do inglês), são segmentos de DNA com tamanho superior a 1 kb que podem estar tanto ausentes quanto repetidos ao longo do genoma

humano. Estima-se que a diferença existente entre dois cromossomos humanos na população seja de aproximadamente 0,1%, tanto devido a SNPs quanto a CNVs (Malhotra and Sebat, 2012). Embora os SNPs sejam muito mais frequentes do que os CNVs, há evidências que a contribuição relativa destas duas classes de polimorfismos seja similar na variação do genoma humano (Malhotra and Sebat, 2012).

Dos estudos de CNVs independentes realizados em pacientes com TDAH, cinco relataram um enriquecimento global de CNVs grandes e raros em pacientes, quando comparados aos controles, sendo que apenas uma investigação avaliou uma amostra de adultos (Williams et al., 2010; Stergiakouli et al., 2012; Williams et al., 2012; Yang et al., 2013; Ramos-Quiroga et al., 2014). Apesar do enriquecimento global não ter sido universal, alguns genes se destacaram como potenciais candidatos através de análises individuais. Elia *et al.* (2010) demonstraram que os segmentos suprimidos ou duplicados em uma amostra de crianças e adolescentes com TDAH possuíam uma grande concentração de genes relacionados ao neurodesenvolvimento. Corroborando estudos de GWAS, estes resultados apoiam a ideia de que os genes envolvidos nos processos de neurodesenvolvimento formam uma nova categoria de genes candidatos, que podem ajudar no entendimento da heterogeneidade fenotípica encontrada no TDAH e outras doenças neuropsiquiátricas. Neste mesmo trabalho, foram observadas deleções nos genes de receptores metabotrópicos de glutamato 5 e 7 (*GRM5* e *GRM7*), sugerindo também um papel para essa classe de receptores de glutamato na etiologia do TDAH (Elia et al., 2010). Esses resultados foram replicados em outra investigação do mesmo grupo, na qual os autores demonstraram que cerca de 10% de casos de TDAH apresentavam CNVs nos genes glutamatérgicos ou em genes que interagem com eles, formando a chamada rede de receptores metabotrópicos de glutamato (Elia et al., 2012). Um trabalho recente do nosso grupo não encontrou uma diferença significativa no número de CNVs em genes de receptores metabotrópicos de glutamato em pacientes com TDAH, quando comparados com uma amostra controle (Akutagava-Martins et al., 2014). No entanto, a presença de CNVs foi associada ao baixo quociente de inteligência (QI) estimado em indivíduos com TDAH. Uma maior prevalência de CNVs no gene *GRM5* também foi associada com a presença do transtorno de ansiedade nessa amostra. Estes resultados sugerem

uma possível influência de CNVs nos genes do sistema glutamatérgico na variabilidade clínica e cognitiva encontrada em indivíduos com TDAH (Akutagava-Martins et al., 2014).

## **6. Genes de neurodesenvolvimento e TDAH**

No intuito de aumentar a compreensão da etiologia do TDAH pelos GWAS e fornecer indicações para futuras pesquisas, Poelmans et al. (2011) agregaram categorias funcionais para as proteínas dos genes de suscetibilidade apontados por essa abordagem e construíram uma rede de sinalização proteica. Dos 85 genes selecionados (com o valor  $P < 1.00E-4$ ), 45 (53%) se relacionaram ao neurodesenvolvimento. A rede descrita pelos autores representa o processo de desenvolvimento neuronal, um esquema de interações proteína-proteína que leva ao crescimento e diferenciação celular. Além disso, outras linhas de evidências adicionais sugerem que algumas dessas proteínas, organizadas nessa rede de interação, exercem uma contribuição importante na etiologia do TDAH (Poelmans et al., 2011). Algumas são codificadas por genes localizados justamente em regiões onde são encontrados CNVs em amostras de indivíduos com TDAH (Cappellacci et al., 2006; Bradley et al., 2010). Outras revelaram um possível efeito nos sintomas de TDAH através de estudos *knockout* em modelos animais (Pangratz-Fuehrer et al., 2005; Tanda et al., 2009). E, por fim, a expressão e/ou funcionalidade de algumas dessas proteínas da rede de interações podem ser reguladas pelos estimulantes utilizados no tratamento do TDAH (Appenrodt and Schwarzberg, 2003; Adriani et al., 2006). Portanto, ao integrar os principais resultados dos GWAS com os dados de CNVs, regulação da expressão devido aos estimulantes e os resultados em modelos animais, alguns genes de neurodesenvolvimento destacaram-se como candidatos para os estudos genéticos do TDAH (Poelmans et al., 2011).

O conjunto das informações até aqui apresentadas sugerem que o TDAH possa ser considerado um transtorno do neurodesenvolvimento. Corroborando essa hipótese, estudos genéticos e moleculares do TDAH indicam um novo conjunto de possibilidades promissoras para investigações de genes envolvidos no crescimento e plasticidade neuronal (Poelmans et al., 2011; Akutagava-Martins et al., 2013). Serão apresentados a seguir os genes envolvidos no

neurodesenvolvimento que acumulam evidências de associação com TDAH através de resultados em estudos de GWAS, CNVs, modelos animais e de expressão gênica e, por isso, foram escolhidos para serem investigados nessa tese.

### **6.1 CDH13**

Dos genes apontados por estudos de GWAS até o momento, o gene *CDH13* (OMIM 601364) é potencialmente um dos mais promissores candidatos para a suscetibilidade genética do TDAH. A primeira sugestão de associação deste gene com o TDAH foi através de um GWAS com mais de novecentas famílias, porém, diferentemente das outras varreduras genômicas, os desfechos utilizados foram quantitativos (Lasky-Su et al., 2008). Neste estudo, o SNP *rs6565113* foi associado aos dois grupos principais de sintomas do TDAH, desatenção e hiperatividade/impulsividade. Outras variantes deste gene também foram identificadas em mais dois GWAS com amostras de crianças e adolescentes (Mick et al., 2010; Neale et al., 2010a) e outro de adultos (Lesch et al., 2008). Em uma meta-análise, esse gene foi incluído entre os principais candidatos, embora não tenha atingido significância em nível genômico (Neale et al., 2010b). Além disso, Zhou et al. (2008) realizaram uma meta-análise que inseriu sete estudos de ligação por varredura genômica e corroboraram esses resultados, concluindo que o *locus* do *CDH13* está ligado ao TDAH.

O gene *CDH13* se localiza na região 16q23.3 e codifica uma proteína de membrana que faz parte da família das caderinas, chamada caderina-13 (Philippova et al., 2009). As caderinas constituem uma grande família proteica de moléculas transmembrana de adesão célula-célula dependente de cálcio e a sua regulação é de extrema importância para o processo de crescimento e motilidade celular durante o desenvolvimento (Philippova et al., 2009). Em uma revisão sobre o papel das caderinas, Redies *et al.*, (2012) sugeriram que genes que codificam membros dessa superfamília são de especial interesse no estudo da patogênese de diversos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TDAH, pois as caderinas desempenham um papel essencial no desenvolvimento dos circuitos neuronais, bem como na funcionalidade de sinapses já formadas através das rotas de sinalização intracelulares associadas.

A caderina-13 é uma proteína diferenciada de outros componentes da sua família proteica, pois não é considerada uma caderina “clássica” devido à perda das porções transmembrana e citoplasmática. Esta proteína é ancorada à membrana plasmática pelo glicosilfosfatidilinositol (GPI) (Philippova et al., 2009). Alguns autores sugerem que esta característica pode permitir uma maior versatilidade a essa proteína e que ela possa atuar mais como uma molécula sinalizadora do que as caderinas "clássicas" (Rivero et al., 2013). Em diversas culturas celulares, ao invés da caderina-13 ser associada às áreas de contato célula-célula, ela apresentou uma distribuição em forma de pontos ao longo da membrana (Philippova et al., 2009). Em humanos, seus transcritos foram encontrados no CPF, medula, tálamo e mesencéfalo de adultos enquanto que a proteína foi detectada nas membranas celulares e neuritos do córtex cerebral, medula *oblongata* e *nucleus olivaris* (Takeuchi et al., 2000). As funções potencialmente relacionadas à caderina-13 são: crescimento direcionado de neuritos, arborização de dendritos, desenvolvimento de sinapses e manutenção do contato sináptico (Rivero et al., 2013).

Arias-Vásquez *et al.* (2011) testaram mais de 2.500 SNPs ao longo do gene *CDH13* com o desempenho de crianças e adolescentes com TDAH em testes neurocognitivos. Somente o polimorfismo *rs11150556* se manteve significativo após correção para múltiplos testes e o genótipo *CC* foi associado a um baixo desempenho no teste de memória de trabalho. Análises de sequências codificantes do gene não revelaram um maior número de variantes funcionais em adultos com TDAH, apesar de sete mutações sem sentido terem sido detectadas, sendo que quatro estavam presentes somente na amostra de pacientes (Mavroconstanti et al., 2013).

Em um estudo de GWAS para os cinco domínios principais de personalidade, de acordo com a revisão do instrumento de avaliação da personalidade normal (Costa and McCrae, 1992), o gene *CDH13* foi associado à dimensão de extroversão, que mede a tendência do indivíduo ser sociável, ativo, assertivo, alegre e em busca de estímulos (Terracciano et al., 2010). Outros GWAS apontaram a importância do gene *CDH13* na suscetibilidade ao uso/abuso de substâncias e dependência de álcool (Uhl et al., 2008; Treutlein et al., 2009). Além disso, a expressão desse gene parece estar alterada na região da

amígdala no cérebro de pacientes com transtorno depressivo maior e CNVs foram identificados na região onde se localiza o *CDH13* em pacientes com transtornos do espectro autista (Sibille et al., 2009; Sanders et al., 2011).

Em conjunto, essas informações apoiam a hipótese de que o gene *CDH13* é um forte candidato para o estudo da patofisiologia de transtornos psiquiátricos que compartilham déficits cognitivos e emocionais. Este gene provavelmente desempenharia um papel importante no estabelecimento e/ou manutenção dos circuitos neuronais nas estruturas cerebrais afetadas dos indivíduos com TDAH ou com outros distúrbios relacionados (Rivero et al., 2013).

## **6.2 CTNNA2**

As cateninas são proteínas muito importantes para o sistema de adesão celular dependente de cálcio mediado por caderinas. Para a estabilização e manutenção da adesão celular, as caderinas precisam estar ligadas às cateninas  $\alpha$  e  $\beta$  pela sua porção C-terminal (intracelular), formando um complexo de ligação com os filamentos de actina (Kobielak and Fuchs, 2004; Mege et al., 2006). As cateninas- $\alpha$  são as proteínas que exercem a conexão entre o complexo caderina-catenina- $\beta$  e o citoesqueleto da célula (Abe et al., 2004; Kobielak and Fuchs, 2004; Mege et al., 2006). A catenina- $\alpha 2$ , também chamada de catenina- $\alpha$  neuronal ou catenina- $\alpha N$ , é codificada pelo gene *CTNNA2* (OMIM 114025), localizado no cromossomo 2p12-p11.1 (Kobielak and Fuchs, 2004). Essa proteína é altamente expressa no sistema nervoso central, particularmente no hipotálamo, amígdala, córtex cingulado, lobo temporal e CPF (Terracciano et al., 2011). Várias evidências sugerem que a catenina- $\alpha 2$  estabiliza a formação de sinapses mediadas por caderinas clássicas durante o desenvolvimento do tecido cerebral (Kobielak and Fuchs, 2004). De acordo com Poelmans et al. (2011), a caderina 2 (CDH2) é ancorada na membrana e citoesqueleto neuronais pela catenina  $\alpha 2$  e  $\beta$ . Quando ocorre a inativação de CDH2, há a dissolução da ligação com as cateninas, liberando a catenina- $\beta$  para atuar no núcleo como um fator de transcrição. A integridade do complexo caderina-catenina- $\alpha 2$ -catenina- $\beta$  promove a adesão neuronal e sua dissociação ativa uma cascata de sinalização, estimulando o crescimento do tecido. A expressão do gene *CTNNA2*



permanece depois que o tecido cerebral está formado, atuando na manutenção das sinapses (Abe et al., 2004; Kobiela and Fuchs, 2004).

Camundongos com uma deleção de 150 kb no cromossomo 6, onde o homólogo murino *catna2* está localizado, apresentam ataxia e hipoplasia cerebelar, baixo PPI, além de outros comportamentos anormais. Nesse estudo, a expressão do gene *catna2*, transfectado nos camundongos com a deleção, restabeleceu a normalidade da morfologia do cerebelo e hipocampo, além do PPI (Park et al., 2002). Smith *et al.* (2005) verificaram, através de uma análise de expressão de cateninas no tecido cerebral adulto de macaco Rhesus, uma grande concentração de catenina- $\alpha 2$ , tanto na região dorso lateral do CPF (DLCPF), quanto no hipocampo. Este estudo reforçou a ideia de que as cateninas exercem um papel importante não somente no desenvolvimento, mas também no cérebro adulto.

Mexal *et al.* (2005) compararam o padrão de expressão gênica entre fumantes e não-fumantes em uma amostra caso-controle de esquizofrenia e observaram que 277 genes apresentaram uma expressão diferenciada entre os grupos. O gene *CTNNA2* foi um desses genes, e sua expressão mostrou-se reduzida em pacientes com esquizofrenia que não fumavam, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles (Mexal et al., 2005). Em investigações de CNVs, foram encontradas regiões deletadas no *locus* do gene *CTNNA2* em crianças e adolescentes com TDAH (Elia et al., 2010). Além disso, foi observada a associação do gene *CTNNA2* com a escala de procura por excitação, pertencente ao domínio de extroversão, em um GWAS que avaliou a associação entre SNPs e os domínios de personalidade do inventário NEO (Costa and McCrae, 1992; Terracciano et al., 2011). A procura por excitação é um dos construtos de personalidade que reflete uma tendência individual ao desejo por fortes emoções e é considerado como um dos principais componentes da impulsividade e da extroversão. Altos escores de procura por excitação levam o indivíduo a engajar-se em atividades que promovem intensas sensações e riscos de morte, como esportes radicais e outras atividades perigosas (Terracciano et al., 2011).

As informações apresentadas sugerem que a proteína catenina- $\alpha 2$  é muito importante na formação e manutenção das sinapses, conservando a estabilidade dos dendritos e,

consequentemente, das redes neurais em desenvolvimento e em adultos. Dessa forma, há uma forte plausibilidade biológica para que o gene *CTNNA2* seja um possível candidato para doenças do neurodesenvolvimento.

### **6.3 *GIT1***

*GIT1* (OMIM 608434) é a proteína 1 interagente da quinase 2, a qual regula a atividade dos receptores acoplados a proteína G (GPCRs) pela fosforilação de seus domínios intracelulares após associação com a proteína G ativada. *GIT1* é uma molécula adaptadora multifuncional com diversos domínios, incluindo um domínio GTPase para o fator de ribosilação ADP (ARF), que regula o transporte endocítico dos receptores adrenérgicos  $\beta$  e outras GPCRs (Premont et al., 1998; Claing et al., 2000). O gene *GIT1* em humanos está localizado no cromossomo 17p11.2 (Hoefen and Berk, 2006; Lee and Silva, 2011). Diversos resultados indicam que a proteína *GIT1* regula o crescimento neuronal, a morfogênese da coluna vertebral, a formação de sinapses e a localização dos receptores ionotrópicos AMPA de glutamato (Ko et al., 2003; Zhang et al., 2005; Menon et al., 2010).

A primeira demonstração da função neurológica de *GIT1* *in vivo* foi realizada por Schmalzigaug et al. (2009). Nesse estudo, os camundongos *knockout* para o gene apresentaram comportamentos exploratórios, de ansiedade e depressivos normais, entretanto, eles exibiram respostas prejudicadas ao medo (Schmalzigaug et al., 2009). É importante ressaltar que apesar desses camundongos terem maior suscetibilidade à morte precoce no período pós-natal, os que sobreviveram se desenvolveram normalmente e não mostraram anormalidades anatômicas exageradas (Schmalzigaug et al. 2009). Em outro estudo, as células cerebrais dos camundongos *knockout* para *GIT1* mostraram menores densidade e comprimento dendríticos no hipocampo (Menon et al. 2010). Além disso, a análise de comportamento mostrou que estes animais apresentam uma má adaptação a novos ambientes (Menon et al. 2010).

Apesar da escassez de trabalhos sobre o papel do *GIT1* em transtornos psiquiátricos, um estudo, publicado em 2011, enfatizou a necessidade de estudos que investiguem o possível papel desse gene no TDAH. Won *et al.* (2011) procuraram genes que codificam proteínas que

afetam as funções neurais e o neurodesenvolvimento em algumas regiões genômicas que tinham sido identificadas anteriormente como de suscetibilidade ao TDAH (Bakker et al., 2003; Arcos-Burgos et al., 2004; Ogdie et al., 2004; Franke et al., 2009). Dentre os genes candidatos, o *GIT1* foi detectado. Nessa análise, foi identificado um polimorfismo funcional (*rs550818*) do gene *GIT1*, localizado no íntron 20, em que o portador do alelo *T* apresentava expressão gênica significativamente menor. Além disso, esses autores mostraram que esse alelo de baixa expressão gênica estava associado ao TDAH, em uma amostra de crianças coreanas através de uma análise caso-controle. Com o objetivo de testar se a deficiência da proteína *GIT1* possui um efeito direto nos sintomas de TDAH, Won et al. (2011) construíram camundongos *knockout* para esse gene. Como esperado, camundongos sem *GIT1* apresentavam um comportamento muito semelhante ao encontrado em indivíduos com TDAH. As características aparentes nesses camundongos foram: hiperatividade exacerbada, déficit cognitivo e de memória; e padrão oscilatório theta aumentado, como em indivíduos com TDAH. O mais interessante é que, após o tratamento com MPH e AMPH, os camundongos normalizaram seu fenótipo, diminuindo os sintomas, não havendo mais diferença significativa com os controles. Won et al. (2011) concluíram que a falta da proteína *GIT1* determina um fenótipo semelhante ao TDAH através de uma mudança no equilíbrio entre o sinal de excitação e inibição dos neurônios piramidais dos camundongos pelo excesso de sinapses excitatórias, devido à diminuição de sinapses inibitórias, podendo, portanto, ser um bom gene candidato para mais estudos na área.

#### **6.4 NOS1**

O gene óxido nítrico sintetase 1, ou *NOS1* (OMIM 163731), está localizado no cromossomo 12q24.3 e codifica uma enzima de mesmo nome, também conhecida por óxido nítrico sintetase neuronal devido a sua expressão aumentada no sistema nervoso central. Esta enzima é responsável pela formação de óxido nítrico (NO) a partir da molécula de L-arginina, sendo essa reação dependente de cálcio (Brenman and Bredt, 1997; Kiss and Vizzi, 2001). No tecido cerebral, o NO tem uma variedade de funções importantes, como a regulação de neurotransmissores, plasticidade neuronal e neurotoxicidade (Reif et al., 2006). Poelmans et al. (2011) sugeriram que o NO participa do desenvolvimento do tecido cerebral através da

direta ativação da CDH2 que, como já foi mencionado anteriormente, está ancorada ao citoesqueleto pelas cateninas. O NO é um gás altamente difusível que pode atravessar membranas e atuar em torno da célula que a produziu. Estudos apontam que esse gás pode funcionar como outro tipo de neurotransmissão, sendo mais uma forma de comunicação entre as células cerebrais (Kiss and Vizzi, 2001). A enzima NOS1 está ligada ao receptor ionotrópico de glutamato (NMDAr), via proteína pós-sináptica de densidade 95. Quando o NMDAr é ativado, ligando-se ao glutamato, há um concomitante influxo de cálcio (Brenman et al., 1997). Esse influxo acentuaria a funcionalidade de NOS1 e aumentaria a formação de NO. Consequentemente, o nível de NO formado no tecido cerebral reflete o grau de ativação de NMDA por glutamato e essa molécula gasosa atuaria em torno da célula formadora, agindo como um segundo mensageiro (Kiss and Vizzi, 2001). Além disso, foi visto que NO pode inibir os transportadores monoaminérgicos (DA, serotonina e NA), aumentando a quantidade desses neurotransmissores no espaço intercelular. Portanto, o NO agiria regulando os sistemas monoaminérgicos através do NMDAr (Kiss and Vizi, 2001; Kiss et al., 2004).

Modelos animais mostraram que camundongos portadores do gene *NOS1* inativado exibem um comportamento agressivo e impulsivo. Esses estudos demonstram que o NO parece desempenhar um papel importante como modulador do sistema serotoninérgico e a ausência dessa molécula gasosa leva a um aumento significativo do comportamento impulsivo e agressivo nos camundongos (Chiavegatto et al., 2001; Chiavegatto and Nelson, 2003). Tanda et al. (2009) indicaram que a NOS1 também estimula a sinalização de dopamina pelos receptores do tipo D1 e induz um comportamento hiperativo e uma memória espacial prejudicada em camundongos sem esse gene. Mais recentemente, outros resultados demonstraram que, além de hiperatividade, camundongos *knockout* para o gene *NOS1* também apresentaram déficits na funcionalidade do CPF através de testes que avaliaram o desempenho em memória de trabalho (Zoubovsky et al., 2011). Em conjunto, esses resultados permitem concluir que o NO pode ter implicações significativas para o tratamento de transtornos psiquiátricos caracterizados por hiperatividade, impulsividade e agressividade.

Em humanos, o gene *NOS1* possui aproximadamente 125 kb, contendo 28 éxons. O éxon 1 exibe 12 sítios diferentes de início de transcrição, sendo esses segmentos nomeados de

éxon *1a* a *1l*. A transcrição a partir desses éxons é dirigida por promotores alternativos que apresentam um padrão de expressão tecido-específico, sendo vista a transcrição de *NOS1* a partir do promotor do éxon *1f* predominantemente no gânglio basal, hipocampo e córtex cerebral (Reif et al., 2009). A variante de repetições curtas em tandem (STR) nomeada de *Ex1f-VNTR* é a variante genética mais bem estudada no gene *NOS1* e foi caracterizada por Reif et al. em 2006. *Ex1f-VNTR* é formada por repetições em tandem de dois nucleotídeos, citosina e adenosina, podendo apresentar de 180 a 210 repetições ao longo do promotor do éxon *1f* (Reif et al., 2006). As frequências dessas repetições não parecem ser distribuídas uniformemente e estas variantes podem ser dicotomizadas em dois grupos de alelos: curto (entre 180 e 196 repetições) e longo (entre 198 e 210 repetições). Nesse trabalho, o alelo curto de *Ex1f-VNTR* foi associado com gravidade e funcionalidade prejudicada do CPF, em pacientes com esquizofrenia. Em estudo posterior, Reif et al. (2009) verificaram diferenças significativas na expressão gênica, de acordo com o número de repetições. O alelo de 204 repetições (longo) apresentava uma expressão significativamente maior do que os alelos de 192 e 182 repetições (curtos). Silberberg *et al.*, (2010) compararam a expressão de *NOS1* em cérebros *post-mortem* em amostras de pacientes com esquizofrenia, transtorno bipolar e controles. Esses autores observaram que a expressão desse gene parece estar aumentada na região DLCPF, mas somente nos pacientes com esquizofrenia. No entanto, uma diferença significativa na transcrição entre portadores do alelo curto e longo do *Ex1f-VNTR* não foi observada (Silberberg et al., 2010).

Diversos estudos apontam o papel de *Ex1f-VNTR* no comportamento impulsivo, hiperativo e agressivo. Reif et al. (2009) mostraram que o alelo curto é mais frequente em adultos com TDAH, transtorno de personalidade ou comportamento agressivo, comparados com a amostra controle. Além disso, eles sugeriram que esse mesmo alelo está associado com uma “hipoativação” do córtex cingulado anterior nos indivíduos controles, região cerebral envolvida no processamento das emoções, nas características de temperamento e personalidade (Reif et al., 2009). Diversos resultados posteriores de associação sugeriram um possível efeito do gene *NOS1* no comportamento impulsivo, observado em adultos com TDAH, homens infratores e em indivíduos de uma amostra populacional (Retz et al., 2010;

Hoogman et al., 2011; Reif et al., 2011a). Além disso, esse STR parece influenciar a oxigenação do CPF durante testes de memória de trabalho em indivíduos saudáveis (Kopf et al., 2011). Os polimorfismos *rs6490121* e *rs41279104* do gene *NOS1* foram associados à funcionalidade do CPF, tanto em pacientes com esquizofrenia como em indivíduos normais, sugerindo que esse gene seja um candidato em potencial para análises que avaliem o seu efeito no desempenho do CPF (Reif et al., 2011b; Rose et al., 2012).

Portanto, reunindo os dados de diversos estudos, o gene *NOS1* pode ser considerado um candidato importante para análises de fatores genéticos relacionados a transtornos psiquiátricos em geral.

### **6.5 *MAP1B***

O gene *MAP1B* (OMIM 157129) codifica uma proteína pertencente à família das proteínas associadas aos microtúbulos (do inglês, MAPs). Assim como o próprio nome dessa família proteica indica, todas as proteínas pertencentes a esse grupo retêm a capacidade de ligação aos microtúbulos, atuando na estabilização do citoesqueleto celular (Halpain and Dehmelt, 2006). O subgrupo proteico das MAPs, especificamente a MAP1A e a MAP1B, é predominantemente expresso nos neurônios, onde elas são consideradas muito importantes na formação e desenvolvimento dos axônios e dendritos (Halpain and Dehmelt, 2006).

O gene *MAP1B* está localizado no cromossomo 5q13 e sua expressão é predominantemente encontrada nos neurônios durante o desenvolvimento. Entretanto, estudos de expressão sugerem que os níveis proteicos de MAP1B permanecem nas áreas do cérebro que precisam de mais plasticidade na idade adulta, porém, em um nível pouco mais baixo (Nothias et al., 1996). Quatro estudos de camundongos *knockout* para o gene *MAP1B* mostraram redução no tamanho do cerebelo e na taxa de mielinização, ataxia, ausência do corpo caloso e malformações no córtex, cerebelo e hipocampo (Edelmann et al., 1996; Takei et al., 1997; Gonzalez-Billault et al., 2000; Meixner et al., 2000). Recentemente, uma revisão específica sobre MAP1B mostrou que as funções celulares e moleculares dessa proteína não estão somente relacionadas às suas propriedades de estabilização do citoesqueleto no cérebro em desenvolvimento ou adulto, mas também à sinalização de diversas outras rotas celulares

(Villarroel-Campos and Gonzalez-Billault, 2014). Nesse estudo, reuniram-se resultados oriundos de diversas abordagens mostrando a diversidade de outras proteínas com as quais a MAP1B pode interagir. Dentre elas, estão os receptores de glutamato e serotonina: (1) a subunidade NR3A do NMDAr, aumentando a formação de receptores NMDA contendo essa subunidade e reduzindo sua funcionalidade (Eriksson et al., 2010); (2) subunidades 6, 7a, 7b, 8a e 8b do receptor metabotrópico de glutamato (mGluR), regulando as funções dos receptores (Moritz et al., 2009); (3) o receptor de serotonina tipo 6 (5-HT6), aumentando sua expressão e reduzindo a endocitose (Kim et al., 2014). Além disso, a MAP1B parece interagir com proteínas alteradas em transtornos degenerativos, como  $\alpha$ -synucleína, peptídeo A $\beta$ , gigatoxina e ataxina-1 (Jensen et al., 2000; Ding et al., 2002; Opal et al., 2003; Gevorkian et al., 2008).

Stroissnigg et al., (2007) mostraram que MAP1B também é o componente principal da rota de prolongamento dos axônios baseada na S-nitrosilação. A S-nitrosilação consiste na adição covalente de um óxido nítrico (NO) ao grupo tiol (-SH) reativo de resíduos específicos de cisteína em proteínas e representa uma das poucas modificações pós-traducionais que exerce funções específicas de sinalização celular. Stroissnigg *et al.*, (2007) propuseram que a NOS1 age na retração axonal através da MAP1B. A extensão do axônio é feita através da ação dos microtúbulos, enquanto a sua retração seria através dos filamentos de actina e miosina. A NOS1 ativada leva a uma S-nitrosilação da MAP1B, aumentando sua função. Dessa forma, a MAP1B se ligaria aos microtúbulos e bloquearia a ação na dineína, diminuindo a força de extensão do axônio e levando a uma retração axonal (Stroissnigg et al., 2007).

Apesar da MAP1B ter um papel bem definido na manutenção dos microtúbulos e na extensão dos axônios, o recente trabalho de revisão realizado por Villarroel-Campos e Gonzalez-Billault (2014) sugere que outras novas funções diversas podem estar relacionadas a essa proteína. Por exemplo, MAP1B pode interagir com outras proteínas sinalizadoras, apoptóticas, de membrana e de ligação a RNAs. Esta proteína pode, portanto, atuar como uma molécula sinalizadora envolvida em diversas condições fisiológicas normais ou, até mesmo, patológicas do sistema nervoso. Assim, o gene *MAP1B* torna-se um candidato plausível para estudos genéticos de doenças psiquiátricas como TDAH.

## 6.6 SNAP25

A proteína de 25kD associada ao sinaptossomo (SNAP25) participa da regulação das vesículas de excitose nas sinapses através da formação do complexo SNARE (do inglês, *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*; Jahn and Scheller, 2006). A função dessas vesículas é liberar os neurotransmissores para a fenda sináptica, portanto, o complexo SNARE e a proteína SNAP25 desempenham um papel muito importante na neurotransmissão de diversos sistemas neuronais. Resultados em culturas celulares de neurônios de hipocampo de camundongos sugerem que a SNAP25 interage com diferentes tipos de canais de cálcio em neurônios glutamatérgicos, inibindo suas funções (Condliffe et al., 2010). Portanto, a expressão alterada ou mutações do gene que codifica essa proteína, ou outras que participam do mesmo complexo, podem resultar em implicações em diferentes transtornos neurológicos e psiquiátricos (Gao et al., 2015).

Os camundongos chamados *coloboma* são animais que apresentam uma deleção de aproximadamente 2cM no cromossomo 2, onde se localiza o gene *Snap25*, e são considerados como um dos modelos animais para o TDAH (Wilson, 2000). Estes animais apresentam 50% da expressão de *Snap25* e exibem sintomas de hiperatividade, impulsividade e desatenção que melhoram com o uso de AMPH (Hess et al., 1996; Bruno et al., 2007). Esses camundongos, quando expostos à nicotina no período pré-natal, também apresentaram alterações significativas no comportamento social, além de hiperatividade (Baca et al., 2013). Em culturas celulares, a expressão reduzida de *SNAP25* leva a uma diminuição na plasticidade neuronal, podendo ter um efeito na formação dos circuitos cerebrais e na plasticidade no cérebro em desenvolvimento e adulto (Antonucci et al., 2013). Em um estudo sobre os níveis de expressão gênica no CPF *post-mortem* de humanos, Choi et al. (2009) mostraram que alguns genes, incluindo *SNAP25*, exibem uma modificação no padrão de expressão ao longo do desenvolvimento. Em relação ao *SNAP25*, os autores descreveram um aumento de expressão com a idade. Já Hawi et al., (2013) verificaram que outros dois polimorfismos nesse gene, *rs6108461* e *rs362990*, afetam a expressão no tecido cerebral *post-mortem* de indivíduos sem transtornos psiquiátricos. Além disso, os alelos associados à redução da expressão do



gene de cada um desses SNPs formam um haplótipo de risco associado ao TDAH através de análises de transmissão alélica em uma amostra de famílias (Hawi et al., 2013).

Um estudo de varredura genômica que incluiu mais de mil SNPs em 51 genes candidatos ao TDAH apontou que o *SNAP25* é um dos genes associados ao transtorno, juntamente com os genes clássicos de suscetibilidade, *DRD4* e *DAT1* (Brookes et al., 2006). Através de um GWAS que utilizou uma abordagem quantitativa, o gene *SNAP25* apareceu associado especificamente aos sintomas de desatenção (Lasky-Su et al., 2008). Este gene também foi considerado importante no TDAH através de análises de varredura de alta densidade e por análises computacionais de priorização de genes candidatos (Guan et al., 2009; Chang et al., 2012). Além disso, dois estudos de meta-análises demonstraram que o gene *SNAP25* é associado ao TDAH, mas com um efeito modesto do polimorfismo *rs3746544* em amostras de crianças e adolescentes, com um OR de 1,15 (Forero et al., 2009; Gizer et al., 2009).

Resumindo todas essas informações, os resultados existentes na literatura corroboram o possível envolvimento do gene *SNAP25* no TDAH e outros transtornos psiquiátricos, como um gene de suscetibilidade. Entretanto, mais estudos ainda são necessários para elucidar seu papel nos transtornos psiquiátricos.

## CAPÍTULO II – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

---

Devido à alta prevalência mundial, ao grande prejuízo na vida de pacientes e seus familiares e ao conseqüente custo financeiro, o TDAH exerce um grande impacto em nossa sociedade. Apesar de o TDAH estar entre os transtornos com maior componente genético da psiquiatria, desvendar os genes envolvidos nessa doença ainda é um grande desafio. Os estudos conduzidos até o momento identificaram apenas um pequeno número de genes, principalmente relacionados ao sistema dopaminérgico, que explicam apenas uma pequena fração da herdabilidade atribuída a este transtorno. Parte dessas incertezas se deve à natureza complexa do TDAH, resultante de muitos genes de pequeno efeito e da interação destes entre si e com fatores ambientais. Portanto, abordagens que permitam o surgimento de novas hipóteses que expliquem o componente genético do TDAH tornam-se indispensáveis para definir novos genes candidatos para estudos de associação.

Estudos de ligação, de CNVs, meta-análises de estudos de associação por varredura genômica, análises funcionais e de expressão indicaram um novo conjunto de possibilidades promissoras para estudos genéticos do TDAH. Essas abordagens sugeriram que os genes de neurodesenvolvimento possuem um papel importante na etiologia do transtorno, incluindo os que atuam em processos como polaridade e plasticidade neuronal, organização da matriz extracelular, remodelamento do citoesqueleto e adesão celular. Portanto, torna-se muito importante determinar qual o impacto de variantes destes genes de neurodesenvolvimento, tanto na etiologia quanto nas manifestações clínicas do TDAH. Uma melhor compreensão do papel desses genes poderá, no futuro, possibilitar a detecção precoce da doença através de biomarcadores e criar novas abordagens mais eficazes de tratamento.

O presente trabalho teve como objetivo geral investigar o papel de variantes nos genes *CDH13*, *CTNNA2*, *GIT1*, *NOS1*, *MAP1B* e *SNAP25* na suscetibilidade genética ao TDAH.

Os objetivos específicos foram:

1. Testar a possível associação entre polimorfismos dos genes de neurodesenvolvimento selecionados e o TDAH tanto em estudos caso-controle como através de uma abordagem dimensional da doença;
2. Determinar a associação entre os genes de neurodesenvolvimento selecionados e o desempenho em testes que avaliam memória de trabalho em crianças com TDAH.

**CAPÍTULO III** – *Association study of GIT1 gene with attention-deficit hyperactivity disorder in Brazilian children and adolescents*

---

*Genes, Brain and Behavior (2012) 11: 864-868*

**CAPÍTULO IV – *Cadherin-13 Gene is Associated With Hyperactive/Impulsive Symptoms in Attention/Deficit Hyperactivity Disorder***

---

*American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics (no prelo)*

**CAPÍTULO V** – *Could neurodevelopmental genes partially explain genetic differences between ADHD in children and adults?*

---

Manuscrito em preparação a ser submetido ao *Journal of Psychiatric Research*

**CAPÍTULO VI** – *The role of MAP1B and NOS1 genes in working memory in youths with ADHD.*

---

Manuscrito em preparação a ser submetido ao *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*

## CAPÍTULO VII – DISCUSSÃO

---

A discussão aqui apresentada tem como objetivo integrar os resultados obtidos neste trabalho a partir de uma perspectiva mais ampla do assunto. As discussões específicas dos resultados obtidos foram abordadas nos capítulos anteriores (de III a VI). Neste capítulo final, a presente tese busca integrar os resultados obtidos dentro do contexto geral e dos desafios para os estudos genéticos dos transtornos psiquiátricos, discutindo suas dificuldades, seus potenciais e perspectivas.

A estimativa de alta herdabilidade para o TDAH gerou uma grande expectativa de que seria relativamente simples identificar diferentes genes de risco para o transtorno. Entretanto, após cerca de 20 anos de investigação, essa perspectiva ainda não foi alcançada. Mais estudos tem sido realizados na tentativa de explicar uma maior proporção da variabilidade genética e de se encontrar novos genes candidatos para o TDAH. No entanto, resultados frustrantes foram obtidos através de novas abordagens, como GWAS, estudos de varredura genômica, de variantes raras e interações gênicas (Stranger et al., 2011; Marian, 2012). Certas ferramentas de bioinformática podem gerar hipóteses funcionais a partir de uma lista de genes associados a um dado processo biológico ou característica, agregando rotas funcionais a esses genes e determinando quais dessas estão mais representadas em um determinado grupo gênico. Através desse tipo de abordagem, os genes relacionados ao neurodesenvolvimento foram apontados como candidatos importantes para os estudos do TDAH (Elia et al., 2010; Genro et al., 2010; Poelmans et al., 2011; Yang et al., 2013). Acrescentando essas informações a outras metodologias, como estudos em modelos animais, de expressão e funcionalidade, os genes envolvidos em rotas de desenvolvimento cerebral surgiram como uma série de novas e promissoras possibilidades que podem auxiliar no avanço do conhecimento da genética desse transtorno. O presente trabalho se insere dentro desse contexto. Foram testados genes do neurodesenvolvimento e verificou-se um possível papel importante desses genes no TDAH. Essa observação foi realizada principalmente através de abordagens contínuas e dimensionais, isto é, analisando os sintomas de hiperatividade, impulsividade e desatenção ou memória de trabalho, um teste neuropsicológico reconhecido como endofenótipo do TDAH (Martinussen et al., 2005). No entanto, verificou-se que as associações observadas possuíam um pequeno



tamanho de efeito, como seria de se esperar nas doenças multifatoriais onde não há um gene principal.

Um dos desafios encontrados nos estudos genéticos das doenças psiquiátricas é como abordar os dados fenotípicos (Simmons and Quinn, 2014; van der Sijde et al., 2014). O diagnóstico de doenças mentais ainda depende exclusivamente da verificação de uma lista de sintomas e outros sinais comportamentais, derivados da observação do psiquiatra diante do relato do próprio paciente ou de seus pais (Simmons and Quinn, 2014). Entretanto, seriam essas categorias diagnósticas suficientemente validadas como construtos funcionais da doença? Podemos considerar que os diagnósticos correspondem a mecanismos distintos da patofisiologia? Como abranger a característica estudada de uma forma multidimensional e mais precisa para os estudos genéticos? Todas essas questões estão sendo amplamente debatidas na literatura e essa tese obteve resultados que colaboram nesse debate (Green et al., 2008; Kendler and Neale, 2010; Simmons and Quinn, 2014).

O desenho de estudo mais utilizado para testar associação genética é o estudo de caso-controle, no qual o fenótipo é dicotomizado em ter ou não a característica (Gizer et al., 2009; Neale et al., 2010b). Estes estudos geralmente utilizam uma abordagem retrospectiva, onde as frequências genotípicas são comparadas entre as amostras de indivíduos afetados (casos) e não afetados (controles). A principal vantagem desse modelo é a possibilidade de se investigar a etiologia de doenças com uma menor prevalência e, por isso, mais difícil de ter um número razoável de casos em uma amostra do tipo coorte (Rêgo, 2010). As desvantagens da abordagem caso-controle seriam a diminuição do poder estatístico e a necessidade de homogeneização das amostras (Rêgo, 2010). Dessa forma, a definição de casos é de extrema importância para uma análise de caso-controle e os critérios clínicos devem ser extremamente rigorosos para assegurar um conjunto homogêneo de indivíduos (Lewis and Knight, 2012).

Entretanto, sabe-se que o TDAH é um transtorno altamente heterogêneo e a definição desse fenótipo é um assunto bastante debatido na literatura. Os critérios utilizados na prática clínica, como o DSM-5, sem dúvida facilitam o diagnóstico. Porém, estudos clínicos, neurológicos e genéticos sugerem que o TDAH é mais bem visualizado como um transtorno dimensional, localizando-se no extremo de uma curva de fatores genéticos e ambientais que operam dimensionalmente ao longo da distribuição dos sintomas de desatenção, hiperatividade

e impulsividade (Larsson et al., 2012; Willcutt et al., 2012; Bralten et al., 2013; Shaw et al., 2013). Além disso, os sintomas podem ser considerados domínios diferentes, pois parecem ser atribuídos a redes neuronais distintas e, conseqüentemente, fatores genéticos específicos, apesar de apresentarem alguma sobreposição (Greven et al., 2011). De fato, estudos genéticos em cada domínio também podem ser adequados separadamente, devido a uma redução mais acentuada na heterogeneidade fenotípica (Bralten, et al., 2013). Dentro desse panorama, a presente tese apoia a ideia de que o TDAH pode ser mais bem contextualizado de uma forma dimensional e os fatores genéticos parecem operar diretamente nos sintomas, levando-os a uma maior ou menor intensidade. O gene *CDH13* foi associado com sintomas de hiperatividade/impulsividade em crianças e jovens com TDAH. Entretanto, essa associação não foi observada através da análise de caso-controle. Já o gene *SNAP25* foi associado com sintomas globais de TDAH, enquanto *NOS1* mostrou associação com sintomas de impulsividade. Essas duas últimas associações foram exclusivamente observadas na amostra de adultos.

Uma das estratégias de homogeneização para desvendar a etiologia dos transtornos psiquiátricos é a análise de endofenótipos. A utilização desses fenótipos intermediários pode aumentar o poder estatístico de estudos genéticos e moleculares do TDAH (Doyle et al., 2005). Os endofenótipos em potencial são características herdáveis que segregam na família dos indivíduos afetados, associadas à doença na população em geral e também mensuradas por ferramentas confiáveis (Gottesman and Gould, 2003; Gau and Shang, 2010). Dentre os fenótipos intermediários estudados, as disfunções executoras, principalmente a memória de trabalho, podem ser muito úteis para os estudos genéticos do TDAH (Martinussen et al., 2005; Gau and Shang, 2010). Todavia, o uso dos endofenótipos levanta a questão de como seria a relação entre genótipo-endofenótipo-fenótipo. Apesar da forte correlação entre transtornos psiquiátricos e endofenótipos, nem todo o risco genético para o fenótipo intermediário irá influenciar diretamente o transtorno psiquiátrico em questão, existindo certa especificidade genética entre eles (Kendler and Neale, 2010).

Ainda no propósito de melhorar as ferramentas de análise na pesquisa genética e em neurociências, o Instituto Nacional da Saúde Mental dos Estados Unidos organizou o projeto *Research Domain Criteria* (RDoC). O RDoC é um projeto para investigação dos transtornos

mentais que segue uma plataforma biológica. Este projeto tem por objetivo “esculpir a natureza das doenças mentais”, trazendo poder de análise para as pesquisas modernas nas áreas de genética, neurociências e do estudo do comportamento humano, através de uma abordagem explicitamente dimensional (Simmons and Quinn, 2014). Para isso, o RDoC é estruturado dentro de cinco domínios principais de funcionamento que podem ser estudados ao longo de sete unidades de análise: genes, moléculas, células, circuitos neuronais, fisiologia, comportamento e autorrelato do paciente (Cuthbert, 2014). Dentro do domínio de “sistemas cognitivos” está o construto de memória de trabalho, também considerado um endofenótipo do TDAH (Martinussen et al., 2005). O RDoC assume que a área da psiquiatria deve se focar em uma abordagem nova, diretamente no cérebro, suas células, receptores e redes neurais, para que a partir disso se consiga delinear o transtorno, desde a sua base (Zorzanelli et al., 2014). Os dados obtidos nessa tese verificaram uma associação entre os genes *MAP1B* e *NOS1* com o desempenho em tarefas que avaliam a memória de trabalho, especificamente durante o subteste de dígitos do WISC-III (Wechsler, 1991; Wechsler, 2002). Embora estes resultados estejam de acordo com a literatura, em relação à associação de *NOS1* e memória de trabalho (Kopf et al., 2011; Zoubovsky et al., 2011), muitas questões permanecem em aberto sobre o efeito genético em processos cognitivos, endofenótipos e construtos associados ao TDAH.

Os dados da presente tese também possibilitam a discussão sobre as possíveis diferenças entre o TDAH na infância e na fase adulta. Sabe-se que a apresentação desse transtorno em adultos difere da que é vista em crianças, em parte devido ao declínio mais acentuado dos sintomas de hiperatividade/impulsividade ao longo do desenvolvimento (Franke et al., 2012; Willcutt et al., 2012; Volkow and Swanson, 2013). Sendo assim, mais uma vez sugere-se que uma abordagem dimensional seria a mais apropriada para descrever a instabilidade observada nos sintomas de TDAH. Além disso, como já foi abordado anteriormente, algumas particularidades foram encontradas nos cérebros de crianças e adultos com TDAH, afetando a cognição, atenção, memória de trabalho e um atraso na maturação cerebral ao longo da idade (Shaw et al., 2007; Shaw et al., 2013; Friedman and Rapoport, 2015). Entretanto, levando em consideração essas diferenças cerebrais e de sintomatologia, duas questões permanecem em aberto: 1) existem diferenças genéticas entre o TDAH em crianças e em adultos? 2) os indivíduos que persistem com o diagnóstico na fase adulta

apresentariam uma contribuição genética diferente daqueles que apresentam remissão dos sintomas com a idade?

Se os genes são expressos diferentemente ao longo do tempo, participando de todo esse complexo conjunto de rotas e redes neuronais que envolvem o processo de neurodesenvolvimento, pode-se especular que as variantes genéticas que afetam a manutenção dos sintomas ao longo da idade diferem daquelas que permitem a remissão dos sintomas antes da fase adulta. Nesse cenário, os resultados da presente tese corroboram essa hipótese, sugerindo que os genes envolvidos nos processos de neurodesenvolvimento poderiam explicar, pelo menos parcialmente, as diferenças encontradas entre o TDAH na infância e na fase adulta. Utilizando a abordagem dimensional, o gene *CDH13* parece ser associado com a manifestação do TDAH durante a infância e adolescência, enquanto que os genes *NOS1* e *SNAP25* podem desempenhar um papel mais importante na permanência dos sintomas em adultos.

Por outra perspectiva, a herdabilidade estimada para o TDAH em adultos é menor do que a estimada na infância, ou seja, o componente genético do transtorno em adultos seria menor. Uma das explicações para essa disparidade é a forma como o diagnóstico é realizado. O autorrelato, utilizado na prática clínica, pode não ser totalmente confiável, pois o diagnóstico em adultos precisa de uma retrospectiva que leve em consideração a presença dos sintomas desde a infância (Franke et al., 2012). Portanto, existe a possibilidade de se diagnosticar um indivíduo adulto com TDAH que não possuía sintomas antes dos doze anos de idade, podendo enquadrá-lo em uma categoria etiologicamente distinta (Franke et al., 2012). Será que, nesses casos, o acúmulo de fatores ambientais é suficientemente maior para que o TDAH se manifeste mesmo com uma contribuição genética menor? Uma abordagem longitudinal seria mais apropriada para o estudo dessa questão.

Cabe aqui ressaltar que mesmo considerando as investigações de novos genes candidatos, os tamanhos de efeito estimados para esses genes são pequenos, não explicando a alta herdabilidade estimada para o TDAH. Esses pequenos tamanhos de efeito são observados em todas as investigações e meta-análises desde os primeiros estudos genéticos desse transtorno há cerca de 20 anos (Cook et al., 1995). A questão a ser respondida atualmente é se seria possível encontrar biomarcadores para o TDAH. Apesar da grande dificuldade, o que se

pode esperar é que, se houver essa possibilidade, provavelmente um único marcador não seria suficientemente confiável e preciso para o diagnóstico de transtornos mentais, pois não representaria as diversas rotas biológicas subjacentes à doença. Faraone et al. (2014) sugerem que seria necessária a integração de todos os resultados genômicos, incluindo os da farmacogenômica, para uma melhor compreensão da rede de interação entre genes, proteínas e processos bioquímicos por trás do quadro clínico do TDAH. Apenas assim, talvez seja possível identificar uma lista de biomarcadores que aperfeiçoariam o diagnóstico e personalizariam os tratamentos.

A genética psiquiátrica vem se desenvolvendo rapidamente. Muitos avanços foram conquistados, mas parece que ainda estamos longe de revelar toda complexidade genética do TDAH. Apesar dos grandes progressos, os dados disponíveis na literatura até o momento sugerem que dificilmente encontraremos um marcador genético que contenha a informação necessária para auxiliar no diagnóstico ou prevenção do TDAH. Entretanto, as pesquisas estão mudando seu foco para o estudo de variantes raras, interações gene-gene e gene-ambiente, e sequenciamento do exoma, que podem gerar muitos frutos no futuro. Além disso, maiores esforços devem ser realizados no intuito de entender o diagnóstico adequadamente e de lidar melhor com a heterogeneidade do TDAH. E, para que isso aconteça, os pesquisadores devem manter a atitude de cooperação e comprometimento. Só através da união de esforços e de novas ideias que o entendimento necessário da genética, do cérebro e do comportamento humano será revelado e poderá trazer benefícios para os pacientes e seus familiares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Abe K, Chisaka O, Van Roy F and Takeichi M (2004) Stability of dendritic spines and synaptic contacts is controlled by alpha N-catenin. *Nat Neurosci* 7: 357-363.
- Adriani W, Leo D, Guarino M, Natoli A, Di Consiglio E, De Angelis G, Traina E, Testai E, Perrone-Capano C and Laviola G (2006) Short-term effects of adolescent methylphenidate exposure on brain striatal gene expression and sexual/endocrine parameters in male rats. *Ann N Y Acad Sci* 1074: 52-73.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA and Hutz MH (2013) Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother* 13: 435-445.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Contini V, Polanczyk G, Zeni C, Chazan R, Kieling C, Anselmi L, Menezes AM, et al. (2014) Glutamatergic copy number variants and their role in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B: 502-509.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders - 5th edition. American Psychiatric Publishing, Washinton, DC.
- Antonucci F, Corradini I, Morini R, Fossati G, Menna E, Pozzi D, Pacioni S, Verderio C, Bacci A and Matteoli M (2013) Reduced SNAP-25 alters short-term plasticity at developing glutamatergic synapses. *EMBO Rep* 14: 645-651.
- Appenrodt E and Schwarzberg H (2003) Methylphenidate-induced motor activity in rats: modulation by melatonin and vasopressin. *Pharmacol Biochem Behav* 75: 67-73.
- Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, Rapoport JL, Berg K, Bailey-Wilson JE and Muenke M (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet* 75: 998-1014.
- Arias-Vasquez A, Altink ME, Rommelse NN, Slaats-Willemse DI, Buschgens CJ, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B, et al. (2011) CDH13 is associated with working memory performance in attention deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav* 10: 844-851.
- Arnsten AF (2009) Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs* 23 Suppl 1: 33-41.
- Arnsten AF and Li BM (2005) Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 57: 1377-1384.

- Arnsten AF and Pliszka SR (2011) Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 99: 211-216.
- Ashare RL, Hawk LW, Jr., Shiels K, Rhodes JD, Pelham WE, Jr. and Waxmonsky JG (2010) Methylphenidate enhances prepulse inhibition during processing of task-relevant stimuli in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology* 47: 838-845.
- Baca M, Allan AM, Partridge LD and Wilson MC (2013) Gene-environment interactions affect long-term depression (LTD) through changes in dopamine receptor affinity in Snap25 deficient mice. *Brain Res* 1532: 85-98.
- Baddeley A (2010) Working memory. *Curr Biol* 20: R136-140.
- Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, van 't Slot R, Minderaa RB, Gunning WB, Pearson PL, et al. (2003) A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* 72: 1251-1260.
- Barkley RA (2004) Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 27: 233-260.
- Barkley RA and Peters H (2012) The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *J Atten Disord* 16: 623-630.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L and Fletcher K (2002) The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111: 279-289.
- Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL and Hamer DH (1996) Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 12: 81-84.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D and Tsuang MT (1990) Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 526-533.
- Biederman J, Mick E and Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157: 816-818.
- Bradley WE, Raelson JV, Dubois DY, Godin E, Fournier H, Prive C, Allard R, Pinchuk V, Lapalme M, Paulussen RJ, et al. (2010) Hotspots of large rare deletions in the human genome. *PLoS One* 5: e9401.
- Bralten J, Franke B, Waldman I, Rommelse N, Hartman C, Asherson P, Banaschewski T, Ebstein RP, Gill M, Miranda A, et al. (2013) Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52: 1204-1212 e1201.

- Brennan JE and Brecht DS (1997) Synaptic signaling by nitric oxide. *Curr Opin Neurobiol* 7: 374-378.
- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Anney R, Franke B, Gill M, Ebstein R, et al. (2006) The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 11: 934-953.
- Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, et al. (2008) Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1519-1523.
- Bruno KJ, Freet CS, Twining RC, Egami K, Grigson PS and Hess EJ (2007) Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiol Dis* 25: 206-216.
- Bruxel EM, Akutagawa-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Contini V, Kieling C, Hutz MH and Rohde LA (2014) ADHD pharmacogenetics across the life cycle: New findings and perspectives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B: 263-282.
- Cantwell DP (1972) Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 27: 414-417.
- Cappellacci S, Martinelli S, Rinaldi R, Martinelli E, Parisi P, Mancini B, Pescosolido R and Grammatico P (2006) De novo pure 12q22q24.33 duplication: first report of a case with mental retardation, ADHD, and Dandy-Walker malformation. *Am J Med Genet A* 140: 1203-1207.
- Castellanos FX and Tannock R (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3: 617-628.
- Chang S, Zhang W, Gao L and Wang J (2012) Prioritization of candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder by computational analysis of multiple data sources. *Protein Cell* 3: 526-534.
- Chiavegatto S and Nelson RJ (2003) Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Horm Behav* 44: 233-241.
- Chiavegatto S, Dawson VL, Mamounas LA, Koliatsos VE, Dawson TM and Nelson RJ (2001) Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 1277-1281.
- Choi KH, Zepp ME, Higgs BW, Weickert CS and Webster MJ (2009) Expression profiles of schizophrenia susceptibility genes during human prefrontal cortical development. *J Psychiatry Neurosci* 34: 450-458.
- Cichon S, Craddock N, Daly M, Faraone SV, Gejman PV, Kelsoe J, Lehner T, Levinson DF, Moran A, Sklar P, et al. (2009) Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 166: 540-556.



- Claing A, Perry SJ, Achiriloaie M, Walker JK, Albanesi JP, Lefkowitz RJ and Premont RT (2000) Multiple endocytic pathways of G protein-coupled receptors delineated by GIT1 sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 1119-1124.
- Condliffe SB, Corradini I, Pozzi D, Verderio C and Matteoli M (2010) Endogenous SNAP-25 regulates native voltage-gated calcium channels in glutamatergic neurons. *J Biol Chem* 285: 24968-24976.
- Contini V, Rovaris DL, Victor MM, Grevet EH, Rohde LA and Bau CH (2013) Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 555-560.
- Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE and Leventhal BL (1995) Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56: 993-998.
- Costa PT and McCrae RR (1992) Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL, pp.
- Cuthbert BN (2014) The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 13: 28-35.
- de Azeredo LA, Rovaris DL, Mota NR, Polina ER, Marques FZ, Contini V, Vitola ES, Belmonte-de-Abreu P, Rohde LA, Grevet EH, et al. (2014) Further evidence for the association between a polymorphism in the promoter region of SLC6A3/DAT1 and ADHD: findings from a sample of adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264: 401-408.
- Diamond A (2007) Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 17 Suppl 1: i161-170.
- Ding J, Liu JJ, Kowal AS, Nardine T, Bhattacharya P, Lee A and Yang Y (2002) Microtubule-associated protein 1B: a neuronal binding partner for gigaxonin. *J Cell Biol* 158: 427-433.
- Doyle AE, Willcutt EG, Seidman LJ, Biederman J, Chouinard VA, Silva J and Faraone SV (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry* 57: 1324-1335.
- Ebejer JL, Duffy DL, van der Werf J, Wright MJ, Montgomery G, Gillespie NA, Hickie IB, Martin NG and Medland SE (2013) Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Res Hum Genet* 16: 560-574.
- Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M and Belmaker RH (1996) Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 12: 78-80.

- Edelmann W, Zervas M, Costello P, Roback L, Fischer I, Hammarback JA, Cowan N, Davies P, Wainer B and Kucherlapati R (1996) Neuronal abnormalities in microtubule-associated protein 1B mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 1270-1275.
- Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'Arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, et al. (2010) Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 15: 637-646.
- Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, Sleiman PM, Zhang H, Kim CE, Robison R, et al. (2012) Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 44: 78-84.
- Eriksson M, Samuelsson H, Bjorklund S, Tortosa E, Avila J, Samuelsson EB, Benedikz E and Sundstrom E (2010) MAP1B binds to the NMDA receptor subunit NR3A and affects NR3A protein concentrations. *Neurosci Lett* 475: 33-37.
- Faraone SV, Biederman J, Keenan K and Tsuang MT (1991) Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients. *Psychol Med* 21: 109-121.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA and Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1313-1323.
- Faraone SV, Biederman J and Mick E (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36: 159-165.
- Faraone SV, Bonvicini C and Scassellati C (2014) Biomarkers in the diagnosis of ADHD--promising directions. *Curr Psychiatry Rep* 16: 497.
- Forero DA, Arboleda GH, Vasquez R and Arboleda H (2009) Candidate genes involved in neural plasticity and the risk for attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of 8 common variants. *J Psychiatry Neurosci* 34: 361-366.
- Franke B, Neale BM and Faraone SV (2009) Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 126: 13-50.
- Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hummer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Casas M, et al. (2010) Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* 35: 656-664.
- Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, Mick E, Grevet EH, Johansson S, Haavik J, et al. (2012) The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* 17: 960-987.
- Friedman LA and Rapoport JL (2015) Brain development in ADHD. *Curr Opin Neurobiol* 30C: 106-111.

- Frodl T and Skokauskas N (2012) Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 125: 114-126.
- Gao Q, Liu L, Chen Y, Li H, Yang L, Wang Y and Qian Q (2015) Synaptosome-related (SNARE) genes and their interactions contribute to the susceptibility and working memory of attention-deficit/hyperactivity disorder in males. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 57: 132-139.
- Gau SS and Shang CY (2010) Executive functions as endophenotypes in ADHD: evidence from the Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry* 51: 838-849.
- Genro JP, Polanczyk GV, Zeni C, Oliveira AS, Roman T, Rohde LA and Hutz MH (2008) A common haplotype at the dopamine transporter gene 5' region is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1568-1575.
- Genro JP, Kieling C, Rohde LA and Hutz MH (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses. *Expert Rev Neurother* 10: 587-601.
- Gevorkian G, Gonzalez-Noriega A, Acero G, Ordonez J, Michalak C, Munguia ME, Govezensky T, Cribbs DH and Manoutcharian K (2008) Amyloid-beta peptide binds to microtubule-associated protein 1B (MAP1B). *Neurochem Int* 52: 1030-1036.
- Gizer IR, Ficks C and Waldman ID (2009) Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 126: 51-90.
- Gonzalez-Billault C, Demandt E, Wandosell F, Torres M, Bonaldo P, Stoykova A, Chowdhury K, Gruss P, Avila J and Sanchez MP (2000) Perinatal lethality of microtubule-associated protein 1B-deficient mice expressing alternative isoforms of the protein at low levels. *Mol Cell Neurosci* 16: 408-421.
- Gottesman, II and Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160: 636-645.
- Grady DL, Chi HC, Ding YC, Smith M, Wang E, Schuck S, Flodman P, Spence MA, Swanson JM and Moyzis RK (2003) High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 8: 536-545.
- Green AE, Munafo MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J and Gray JR (2008) Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nat Rev Neurosci* 9: 710-720.
- Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, et al. (2002) Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 26S-49S.

- Greven CU, Rijdsdijk FV and Plomin R (2011) A twin study of ADHD symptoms in early adolescence: hyperactivity-impulsivity and inattentiveness show substantial genetic overlap but also genetic specificity. *J Abnorm Child Psychol* 39: 265-275.
- Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, Wang Z, Faraone SV and Wang Y (2009) A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 14: 546-554.
- Haavik J, Halmoy A, Lundervold AJ and Fasmer OB (2010) Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 10: 1569-1580.
- Halpain S and Dehmelt L (2006) The MAP1 family of microtubule-associated proteins. *Genome Biol* 7: 224.
- Hawi Z, Matthews N, Wagner J, Wallace RH, Butler TJ, Vance A, Kent L, Gill M and Bellgrove MA (2013) DNA variation in the SNAP25 gene confers risk to ADHD and is associated with reduced expression in prefrontal cortex. *PLoS One* 8: e60274.
- Hess EJ, Collins KA and Wilson MC (1996) Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25 in behavioral regulation. *J Neurosci* 16: 3104-3111.
- Hinney A, Scherag A, Jarick I, Albayrak O, Putter C, Pechlivanis S, Dauvermann MR, Beck S, Weber H, Scherag S, et al. (2011) Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B: 888-897.
- Hoefen RJ and Berk BC (2006) The multifunctional GIT family of proteins. *J Cell Sci* 119: 1469-1475.
- Hoogman M, Aarts E, Zwiers M, Slaats-Willemse D, Naber M, Onnink M, Cools R, Kan C, Buitelaar J and Franke B (2011) Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 168: 1099-1106.
- Jahn R and Scheller RH (2006) SNAREs--engines for membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7: 631-643.
- Jensen PH, Islam K, Kenney J, Nielsen MS, Power J and Gai WP (2000) Microtubule-associated protein 1B is a component of cortical Lewy bodies and binds alpha-synuclein filaments. *J Biol Chem* 275: 21500-21507.
- Kendler KS and Neale MC (2010) Endophenotype: a conceptual analysis. *Mol Psychiatry* 15: 789-797.
- Kim SH, Kim DH, Lee KH, Im SK, Hur EM, Chung KC and Rhim H (2014) Direct interaction and functional coupling between human 5-HT6 receptor and the light chain 1 subunit of the microtubule-associated protein 1B (MAP1B-LC1). *PLoS One* 9: e91402.
- Kiss JP and Vizi ES (2001) Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neurosci* 24: 211-215.

- Kiss JP, Zsilla G and Vizi ES (2004) Inhibitory effect of nitric oxide on dopamine transporters: interneuronal communication without receptors. *Neurochem Int* 45: 485-489.
- Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC and Castellanos FX (2012) Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 69: 1295-1303.
- Ko J, Kim S, Valtschanoff JG, Shin H, Lee JR, Sheng M, Premont RT, Weinberg RJ and Kim E (2003) Interaction between liprin-alpha and GIT1 is required for AMPA receptor targeting. *J Neurosci* 23: 1667-1677.
- Kobielak A and Fuchs E (2004) Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 614-625.
- Kopf J, Schecklmann M, Hahn T, Dresler T, Dieler AC, Herrmann MJ, Fallgatter AJ and Reif A (2011) NOS1 ex1f-VNTR polymorphism influences prefrontal brain oxygenation during a working memory task. *Neuroimage* 57: 1617-1623.
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L and Tucha O (2010) The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2: 241-255.
- Larsson H, Anckarsater H, Rastam M, Chang Z and Lichtenstein P (2012) Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 53: 73-80.
- Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, et al. (2008) Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1345-1354.
- Lee YS and Silva AJ (2011) Modeling hyperactivity: of mice and men. *Nat Med* 17: 541-542.
- Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Roser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, et al. (2008) Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* 115: 1573-1585.
- Levy F (1991) The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Aust N Z J Psychiatry* 25: 277-283.
- Lewis CM and Knight J (2012) Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harb Protoc* 2012: 297-306.
- Malhotra D and Sebat J (2012) CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 148: 1223-1241.
- Marian AJ (2012) Elements of 'missing heritability'. *Curr Opin Cardiol* 27: 197-201.

- Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S and Tannock R (2005) A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44: 377-384.
- Matte B, Rohde LA and Grevet EH (2012) ADHD in adults: a concept in evolution. *Atten Defic Hyperact Disord* 4: 53-62.
- Mavroconstanti T, Johansson S, Winge I, Knappskog PM and Haavik J (2013) Functional properties of rare missense variants of human CDH13 found in adult attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients. *PLoS One* 8: e71445.
- Mege RM, Gavard J and Lambert M (2006) Regulation of cell-cell junctions by the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol* 18: 541-548.
- Meixner A, Haverkamp S, Wassele H, Fuhrer S, Thalhammer J, Kropf N, Bittner RE, Lassmann H, Wiche G and Propst F (2000) MAP1B is required for axon guidance and is involved in the development of the central and peripheral nervous system. *J Cell Biol* 151: 1169-1178.
- Menon P, Deane R, Sagare A, Lane SM, Zarcone TJ, O'Dell MR, Yan C, Zlokovic BV and Berk BC (2010) Impaired spine formation and learning in GPCR kinase 2 interacting protein-1 (GIT1) knockout mice. *Brain Res* 1317: 218-226.
- Mexal S, Frank M, Berger R, Adams CE, Ross RG, Freedman R and Leonard S (2005) Differential modulation of gene expression in the NMDA postsynaptic density of schizophrenic and control smokers. *Brain Res Mol Brain Res* 139: 317-332.
- Mick E, Todorov A, Smalley S, Hu X, Loo S, Todd RD, Biederman J, Byrne D, Dechairo B, Guiney A, et al. (2010) Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 898-905 e893.
- Moritz A, Scheschonka A, Beckhaus T, Karas M and Betz H (2009) Metabotropic glutamate receptor 4 interacts with microtubule-associated protein 1B. *Biochem Biophys Res Commun* 390: 82-86.
- Morrison JR and Stewart MA (1971) A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* 3: 189-195.
- Nakao T, Radua J, Rubia K and Mataix-Cols D (2011) Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 168: 1154-1163.
- Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, et al. (2008) Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1337-1344.
- Neale BM, Medland S, Ripke S, Anney RJ, Asherson P, Buitelaar J, Franke B, Gill M, Kent L, Holmans P, et al. (2010a) Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 906-920.

- Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schafer H, Holmans P, et al. (2010b) Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 884-897.
- Nigg JT (2005) Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 57: 1424-1435.
- Nigg JT (2013) Attention deficits and hyperactivity-impulsivity: what have we learned, what next? *Dev Psychopathol* 25: 1489-1503.
- Nigg J, Nikolas M and Burt SA (2010) Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 863-873.
- Nothias F, Fischer I, Murray M, Mirman S and Vincent JD (1996) Expression of a phosphorylated isoform of MAP1B is maintained in adult central nervous system areas that retain capacity for structural plasticity. *J Comp Neurol* 368: 317-334.
- Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, Morris KA, Santosh P, Sonuga-Barke E, Taylor E, et al. (2007) Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 21: 10-41.
- Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Smalley SL, et al. (2004) Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am J Hum Genet* 75: 661-668.
- Onnink AM, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J and Franke B (2014) Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 24: 397-409.
- Opal P, Garcia JJ, Propst F, Matilla A, Orr HT and Zoghbi HY (2003) Mapmodulin/leucine-rich acidic nuclear protein binds the light chain of microtubule-associated protein 1B and modulates neuritegenesis. *J Biol Chem* 278: 34691-34699.
- Pangratz-Fuehrer S, Bubna-Littitz H, Propst F and Reitsamer H (2005) Mice deficient in microtubule-associated protein MAP1B show a distinct behavioral phenotype and altered retina function. *Behav Brain Res* 164: 188-196.
- Park C, Falls W, Finger JH, Longo-Guess CM and Ackerman SL (2002) Deletion in *Catna2*, encoding alpha N-catenin, causes cerebellar and hippocampal lamination defects and impaired startle modulation. *Nat Genet* 31: 279-284.
- Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, Sweeney JA and Zhou XJ (2009) Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 65: 586-593.

- Pennington BF (2005) Toward a new neuropsychological model of attention-deficit/hyperactivity disorder: subtypes and multiple deficits. *Biol Psychiatry* 57: 1221-1223.
- Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Pfaff D, Erne P and Resink TJ (2009) A guide and guard: the many faces of T-cadherin. *Cell Signal* 21: 1035-1044.
- Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK and Franke B (2011) Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 168: 365-377.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J and Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164: 942-948.
- Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C and Rohde LA (2014) ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43: 434-442.
- Premont RT, Claing A, Vitale N, Freeman JL, Pitcher JA, Patton WA, Moss J, Vaughan M and Lefkowitz RJ (1998) beta2-Adrenergic receptor regulation by GIT1, a G protein-coupled receptor kinase-associated ADP ribosylation factor GTPase-activating protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 14082-14087.
- Ramos-Quiroga JA, Sanchez-Mora C, Casas M, Garcia-Martinez I, Bosch R, Nogueira M, Corrales M, Palomar G, Vidal R, Coll-Tane M, et al. (2014) Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res* 49: 60-67.
- Redies C, Hertel N and Hubner CA (2012) Cadherins and neuropsychiatric disorders. *Brain Res* 1470: 130-144.
- Rêgo MAV (2010) Case-Control studies: a brief review. *G M Bahia* 79: 101-110.
- Reif A, Herterich S, Strobel A, Ehli AC, Saur D, Jacob CP, Wienker T, Topner T, Fritzen S, Walter U, et al. (2006) A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry* 11: 286-300.
- Reif A, Jacob CP, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, Baehne CG, Strobel A, Freitag CM, Giegling I, et al. (2009) Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 66: 41-50.
- Reif A, Kiive E, Kurrikoff T, Paaver M, Herterich S, Konstabel K, Tulviste T, Lesch KP and Harro J (2011a) A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 214: 239-248.
- Reif A, Schecklmann M, Eirich E, Jacob CP, Jarczok TA, Kittel-Schneider S, Lesch KP, Fallgatter AJ and Ehli AC (2011b) A functional promoter polymorphism of neuronal nitric oxide synthase moderates prefrontal functioning in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 14: 887-897.



- Retz W, Reif A, Freitag CM, Retz-Junginger P and Rosler M (2010) Association of a functional variant of neuronal nitric oxide synthase gene with self-reported impulsiveness, venturesomeness and empathy in male offenders. *J Neural Transm* 117: 321-324.
- Rivero O, Sich S, Popp S, Schmitt A, Franke B and Lesch KP (2013) Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 492-507.
- Rohde L, Barbosa G, Tramontina S and Polanczyk G (2000) Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Rev Bras Psiquiatr* 22: 07-11.
- Rose EJ, Greene C, Kelly S, Morris DW, Robertson IH, Fahey C, Jacobson S, O'Doherty J, Newell FN, McGrath J, et al. (2012) The NOS1 variant rs6490121 is associated with variation in prefrontal function and grey matter density in healthy individuals. *Neuroimage* 60: 614-622.
- Sanchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Corrales M, Garcia-Martinez I, Nogueira M, Pagerols M, Palomar G, Richarte V, Vidal R, et al. (2014) Case-Control Genome-Wide Association Study of Persistent Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Identifies FBXO33 as a Novel Susceptibility Gene for the Disorder. *Neuropsychopharmacology*
- Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH, Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, et al. (2011) Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 70: 863-885.
- Schmalzigaug R, Rodriguiz RM, Bonner PE, Davidson CE, Wetsel WC and Premont RT (2009) Impaired fear response in mice lacking GIT1. *Neurosci Lett* 458: 79-83.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J and Rapoport JL (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 19649-19654.
- Shaw P, Gogtay N and Rapoport J (2010) Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. *Hum Brain Mapp* 31: 917-925.
- Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, Greenstein D, Evans A, Rapoport J and Giedd J (2011) Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 168: 143-151.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, de Rossi P and Sharp W (2013) Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 74: 599-606.
- Sibille E, Wang Y, Joeyen-Waldorf J, Gaiteri C, Surget A, Oh S, Belzung C, Tseng GC and Lewis DA (2009) A molecular signature of depression in the amygdala. *Am J Psychiatry* 166: 1011-1024.

- Silberberg G, Ben-Shachar D and Navon R (2010) Genetic analysis of nitric oxide synthase 1 variants in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 1318-1328.
- Simmons JM and Quinn KJ (2014) The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: implications for genetics research. *Mamm Genome* 25: 23-31.
- Smith A, Bourdeau I, Wang J and Bondy CA (2005) Expression of Catenin family members CTNNA1, CTNNA2, CTNNB1 and JUP in the primate prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 135: 225-231.
- Solanto MV (2002) Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 130: 65-71.
- Sonuga-Barke EJ (2005) Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 57: 1231-1238.
- Sonuga-Barke EJ, Sergeant JA, Nigg J and Willcutt E (2008) Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17: 367-384.
- Sonuga-Barke E, Bitsakou P and Thompson M (2010) Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 345-355.
- Spencer TJ (2006) ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 8: 27-31.
- Steinhausen HC (2009) The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 120: 392-399.
- Stergiakouli E and Thapar A (2010) Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatr Dis Treat* 6: 551-560.
- Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, Hawi Z, Kent L, Gill M, Williams N, Owen MJ, et al. (2012) Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 169: 186-194.
- Stranger BE, Stahl EA and Raj T (2011) Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics. *Genetics* 187: 367-383.
- Stroissnigg H, Trancikova A, Descovich L, Fuhrmann J, Kutschera W, Kostan J, Meixner A, Nothias F and Propst F (2007) S-nitrosylation of microtubule-associated protein 1B mediates nitric-oxide-induced axon retraction. *Nat Cell Biol* 9: 1035-1045.
- Takei Y, Kondo S, Harada A, Inomata S, Noda T and Hirokawa N (1997) Delayed development of nervous system in mice homozygous for disrupted microtubule-associated protein 1B (MAP1B) gene. *J Cell Biol* 137: 1615-1626.

- Takeuchi T, Misaki A, Liang SB, Tachibana A, Hayashi N, Sonobe H and Ohtsuki Y (2000) Expression of T-cadherin (CDH13, H-Cadherin) in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells. *J Neurochem* 74: 1489-1497.
- Tamm L, Narad ME, Antonini TN, O'Brien KM, Hawk LW, Jr. and Epstein JN (2012) Reaction time variability in ADHD: a review. *Neurotherapeutics* 9: 500-508.
- Tanda K, Nishi A, Matsuo N, Nakanishi K, Yamasaki N, Sugimoto T, Toyama K, Takao K and Miyakawa T (2009) Abnormal social behavior, hyperactivity, impaired remote spatial memory, and increased D1-mediated dopaminergic signaling in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *Mol Brain* 2: 19.
- Terracciano A, Sanna S, Uda M, Deiana B, Usala G, Busonero F, Maschio A, Scally M, Patriciu N, Chen WM, et al. (2010) Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry* 15: 647-656.
- Terracciano A, Esko T, Sutin AR, de Moor MH, Meirelles O, Zhu G, Tanaka T, Giegling I, Nutile T, Realo A, et al. (2011) Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants in CTNNA2 associated with excitement-seeking. *Transl Psychiatry* 1: e49.
- Thapar A, Langley K, Asherson P and Gill M (2007) Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry* 190: 1-3.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O and Langley K (2013) What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 54: 3-16.
- Tovo-Rodrigues L, Rohde LA, Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Zeni C, Marques FZ, Contini V, Grevet EH, Belmonte-de-Abreu P, et al. (2012) Is there a role for rare variants in DRD4 gene in the susceptibility for ADHD? Searching for an effect of allelic heterogeneity. *Mol Psychiatry* 17: 520-526.
- Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, Maier W, Moessner R, Gaebel W, Dahmen N, et al. (2009) Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 66: 773-784.
- Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, et al. (2008) Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry* 65: 345-355.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE and Seidman LJ (2007) Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61: 1361-1369.
- van der Sijde MR, Ng A and Fu J (2014) Systems genetics: From GWAS to disease pathways. *Biochim Biophys Acta* 1842: 1903-1909.
- Villarroel-Campos D and Gonzalez-Billault C (2014) The MAP1B case: An old MAP that is new again. *Dev Neurobiol* 74: 953-971.

- Volkow ND and Swanson JM (2013) Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 369: 1935-1944.
- Warnke A and Riederer C (2013) Attention deficit-hyperactivity disorder: An illustrated historical overview. ADHD World Federation, Berlin, 68 pp.
- Wechsler D (1991) The Wechsler intelligence scale for children—third edition. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, pp.
- Wechsler D (2002) Wechsler preschool and primary scale of intelligence - Third edition. Psychological Corporation, San Antonio, TX, pp.
- Wender PH, Epstein RS, Kopin IJ and Gordon EK (1971) Urinary monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction. *Am J Psychiatry* 127: 1411-1415.
- Wilens TE and Dodson W (2004) A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry* 65: 1301-1313.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV and Pennington BF (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57: 1336-1346.
- Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, Loo SK, Carlson CL, McBurnett K and Lahey BB (2012) Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 121: 991-1010.
- Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, Stefansson H, Stefansson K, Magnusson P, Gudmundsson OO, et al. (2010) Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 376: 1401-1408.
- Williams NM, Franke B, Mich E, Anney R, Freitag CM, Gill M, Thapar A, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, et al. (2012) Genome-Wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: The role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 169: 195-204.
- Wilson MC (2000) Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 51-57.
- Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB and Mostofsky SH (2009) Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp* 30: 175-184.
- Won H, Mah W, Kim E, Kim JW, Hahn EK, Kim MH, Cho S, Kim J, Jang H, Cho SC, et al. (2011) GIT1 is associated with ADHD in humans and ADHD-like behaviors in mice. *Nat Med* 17: 566-572.
- Yang L, Neale BM, Liu L, Lee SH, Wray NR, Ji N, Li H, Qian Q, Wang D, Li J, et al. (2013) Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B: 419-430.

- Zhang H, Webb DJ, Asmussen H, Niu S and Horwitz AF (2005) A GIT1/PIX/Rac/PAK signaling module regulates spine morphogenesis and synapse formation through MLC. *J Neurosci* 25: 3379-3388.
- Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, et al. (2008) Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1392-1398.
- Zorzanelli R, Dalgalarondo P and Banzato CEM (2014) O projeto Research Domain Criteria e o abandono da tradição psicopatológica. *Rev Latinoam Psicopat Fund* 17: 328-341.
- Zoubovsky SP, Pogorelov VM, Taniguchi Y, Kim SH, Yoon P, Nwulia E, Sawa A, Pletnikov MV and Kamiya A (2011) Working memory deficits in neuronal nitric oxide synthase knockout mice: potential impairments in prefrontal cortex mediated cognitive function. *Biochem Biophys Res Commun* 408: 707-712.

## **ANEXOS**

---

### Conteúdo:

- Referências científicas de co-autoria da aluna Angélica Salatino de Oliveira, publicadas durante o período em que realizou o doutorado.
- Aprovação do projeto de pesquisa no comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

**ARTIGOS CIENTÍFICOS DE CO-AUTORIA DA ALUNA ANGÉLICA SALATINO DE OLIVEIRA, PUBLICADAS DURANTE O PERÍODO EM QUE REALIZOU O DOUTORADO.**

- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. (2013) Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother* 13:435-45.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Bruxel EM, Genro JP, Mota NR, Polanczyk GV, Zeni CP, Grevet EH, Bau CH, Rohde LA, et al. (2014) Lack of association between the GRM7 gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 24:281-2.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Contini V, Polanczyk G, Zeni C, Chazan R, Kieling C, Anselmi L, Menezes AM, et al. (2014) Glutamatergic copy number variants and their role in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B:502-9.
- Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Zeni CP, Polanczyk GV, Chazan R, Rohde LA, Hutz MH. (2013) Association of a carboxylesterase 1 polymorphism with appetite reduction in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *Pharmacogenomics J* 13:476-80.
- Bruxel EM, Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Contini V, Kieling C, Hutz MH, Rohde LA. (2014) ADHD pharmacogenetics across the life cycle: New findings and perspectives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B:263-82.
- Nyberg C, Jia T, Lubbe S, Ruggeri B, Desrivieres S, Barker G, Büchel C, Fauth-Buehler M, Cattrell A, Conrod P, et al. (2013) Neural mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are stratified by MAOA genotype. *Biol Psychiatry* 74:607-14.
- Zeni CP, Tramontina S, Zeni TA, Coelho R, Pheula G, Bernardi J, Maldaner U, Silva TL, Salatino-Oliveira A, Hutz M, et al. (2013) The Val66Met polymorphism at the BDNF gene does not influence Wisconsin Card Sorting Test results in children and adolescents with bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 35:44-50.