GENES SEROTONINÉRGICOS E O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: ANÁLISE GENE-SET

Alana Eduarda de Castro[1,2]

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau[1,2]

[1]Departmento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);

[2]Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODAH – HCPA);

E-mail: alana.castro@ufrgs.br

Introdução

O Transtorno de Déficit de Antenção/Hiperatividade (TDAH) é um dos diagnósticos mais comuns na psiquiatria, desde a infância até a vida adulta. O TDAH também possui alta herdabilidade, estimada em aproximadamente 80%. De acordo com metanálises, genes serotoninérgicos têm sido consistentemente associados ao TDAH e fenótipos relacionados. O sistema de neurotransmissão serotoninérgica parece alterar a rede neural durante o desenvolvimento, modulando todo um espectro de comportamentos e respostas durante e após a maturação neural. A análise de *gene-set* possui bom poder estatístico, quando comparada a outras técnicas genômicas atuais, fazendo dessa uma melhor abordagem para amostras de tamanho limitado. O objetivo do presente estudo é investigar possíveis associações entre os genes serotoninérgicos e a suscetibilidade ao TDAH, através da abordagem de análise *gene-set*.

Metodologia

Os pacientes foram diagnosticados no Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os genótipos de varredura genômica foram acessados através do *Illumina Infinium PsychArray* ou imputados com base no *Ricopili* padrão. Os dados finais retiveram 5.842.763 SNPs ao longo de 17.782 genes. As análises foram conduzidas utilizando o software *Multi-marker Analysis of GenoMic Annotation* (MAGMA), através do modelo *multi-all,* o qual possui a vantagem de gerar uma distribuição mais uniforme do poder estatístico.

Casos

- 407 adultos com TDAH descendentes de europeus
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Diagnóstico: DSM-IV

Controles

- 463 adultos doadores de sangue, descendentes de europeus
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Screened negativo para TDAH

A análise *gene-set* competitiva avalia se o conjunto de genes escolhidos está mais fortemente associado ao desfecho de TDAH do que todos os outros genes do genoma.

O set de genes foi selecionado com base na via da sinapse serotoninérgica do Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) (**Fig. 1**). O *gene-set* compreendeu 103 genes, incluindo o transportador e receptores de serotonina e outros genes relacionados.

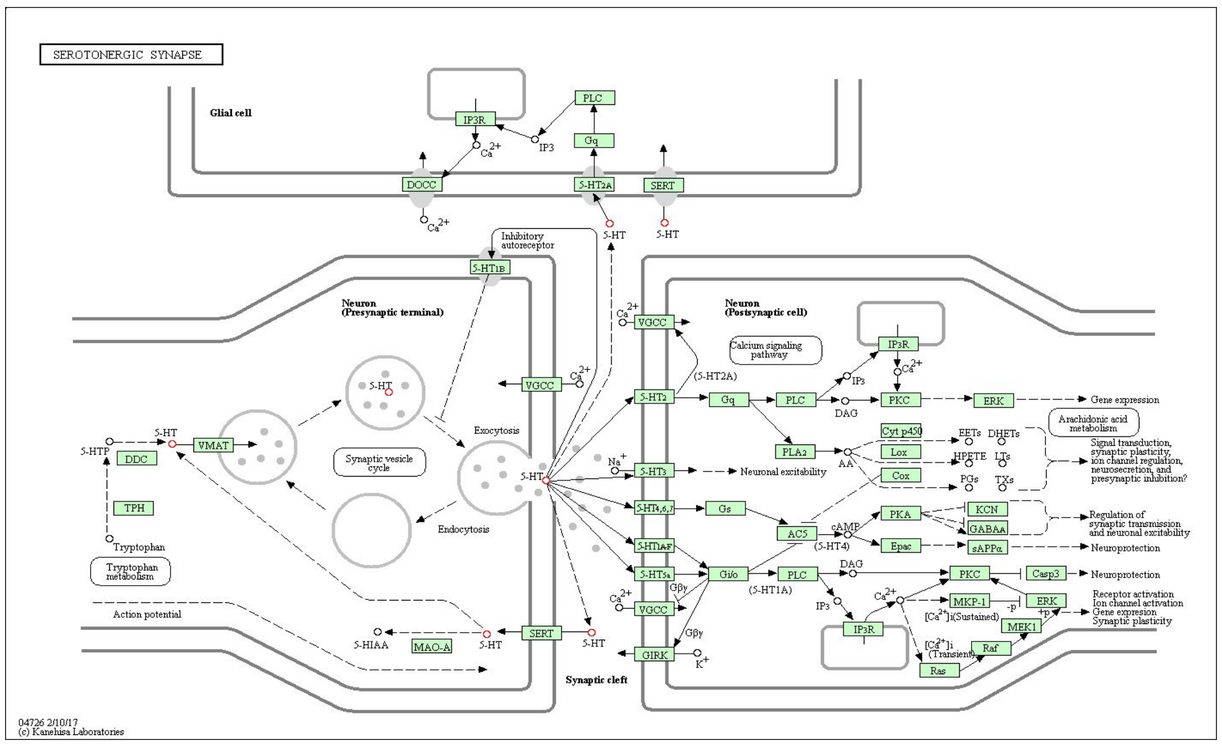

Figure 1 Mapa da via "serotonergic synapse" da base de dados KEGG. Disponível em: <www.kegg.jp>. Acessado em 15 Jul 2017.

Resultados e Conclusão

O *gene-set "serotonergic synapse"* não se mostrou associado ao TDAH (Valor-P = 0,11). Uma vez que o sistema serotoninérgico já foi amplamente associado a transtornos de humor, especialmente em mulheres, a mesma análise foi refeita incluindo sexo e transtorno de humor como covariáveis, revelando um Valor-P = 0,28.

Esses achados sugerem que o *set* investigado não está mais associado à suscetibilidade ao TDAH do que o genoma como um todo. Ainda assim, deve ser destacado que mesmo para a abordagem de análise *gene-set*, nosso tamanho amostral ainda é limitado, não excluindo uma possível associação em amostras maiores. Ademais, ainda que o *set* não tenha sido associado ao transtorno em si, o sistema serotoninérgico pode estar associados a outros fenótipos relacionados ao TDAH. Por fim, o aumento do tamanho amostral permitirá análises separadas de acordo com o sexo, considerando o dimorfismo sexual presente no sistema serotoninérgico.

CAPES · propesq Programa Ciência na Sociedade e Ciência na Escola · PPGBM Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS · UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul · FAPERGS · CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico