

AVALIAÇÃO DO PAPEL DO GENE DRD4 NO DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) EM ADULTOS

GUILHERME BERTUZZI, Carlos Salgado, Eduardo Vitola, Eugênio Grevet, Nina Mota, Paulo Belmonte-de-Abreu, Rafael Giordani, Verônica Contini, Claiton H. D. Bau (orient.)

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

*gpbertuzzi@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

introdução

O gene DRD4 codifica o receptor de dopamina D4 e constitui-se um dos genes mais polimórficos do genoma humano. O polimorfismo mais estudado, e foco desse estudo, é um VNTR de 48pb localizado no éxon 3 do gene. A região codifica um domínio rico em prolinas localizado em uma porção da terceira alça citoplasmática do receptor. Já foram descritos 10 alelos para essa porção do gene (de 2 a 11 repetições), com registros de diferenças funcionais entre eles; sabe-se que o alelo de 7 repetições (7R) apresenta atividade diminuída quando comparado ao alelo de 4 repetições, que possui a atividade ótima. O VNTR no éxon III tem sido associado com diversos transtornos psiquiátricos, incluindo alcoolismo, esquizofrenia, transtorno de humor bipolar, além de outros fenótipos, como algumas dimensões de temperamento e personalidade, alterações estruturais cerebrais e performances cognitivas. Com relação ao TDAH, diversos estudos em amostras com crianças têm sugerido o alelo 7R como alelo de risco ao desenvolvimento do transtorno, havendo porém heterogeneidade nos resultados. O TDAH tem uma prevalência de cerca de 5% em crianças e 2,5% em adultos, sendo caracterizado por sintomas tanto de desatenção quanto de hiperatividade/impulsividade. Apesar da alta heterogeneidade clínica e genética, estima-se uma herdabilidade de aproximadamente 76% para o TDAH. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a influência do VNTR no éxon III do gene DRD4 na predisposição e na heterogeneidade clínica de pacientes adultos com TDAH.

material e métodos

A amostra é composta por 448 pacientes adultos com TDAH, diagnosticados segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV), avaliados no Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade do HCPA (ProDAH-HCPA). O grupo controle, ainda em fase de coleta, é formado por 450 doadores de sangue, coletados no serviço de hemoterapia do HCPA. Os doadores são avaliados através da Escala de Auto-avaliação para o Diagnóstico de TDAH em Adultos (ASRS-V1.1). As amostras são pareadas com relação a idade, sexo, nível socioeconômico e etnia. A genotipagem foi realizada a partir de PCR e leitura em gel de agarose, segundo condições previamente descritas. As análises estatísticas utilizadas foram o teste de qui-quadrado, para variáveis qualitativas, e ANOVA, para variáveis quantitativas.

resultados

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nas frequências alélicas e genotípicas entre pacientes e controles ($\chi^2=16,52$, $p=0,57$ e $\chi^2=1,13$, $p=0,77$, respectivamente - Tabela 1). A análise de variáveis clínicas dentro da amostra de pacientes com TDAH revelou que indivíduos com pelo menos uma cópia do alelo 7R apresentaram uma idade de início mais precoce dos sintomas do transtorno ($6,83\pm 2,87$), quando comparados com indivíduos não-portadores do alelo 7R ($6,12\pm 2,56$; $F=6,65$, $p=0,01$).

Tabela 1 Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo VNTR éxon III do gene DRD4 nos grupos de pacientes com TDAH e controle.

	Pacientes N (%)	Controles N (%)
Genótipos		
7R/7R	20 (4.5)	19 (4.2)
4R/4R	169 (37.7)	163 (36.2)
2R/2R	4 (0.9)	5 (1.1)
4R/7R	134 (29.9)	133 (29.6)
2R/7R	18 (4.0)	18 (4.0)
2R/4R	48 (10.7)	53 (11.8)
Outros	55 (12.3)	59 (11.8)
Alelos		
7R	208 (23.2)	199 (22.1)
4R	557 (62.2)	556 (61.8)
2R	74 (8.3)	86 (9.6)
Outros	57 (6.4)	59 (6.6)
Total	448	450

discussão

O gene DRD4 é um dos mais estudados no TDAH, apresentando resultados positivos em meta-análises. No entanto, uma meta-análise também mostra uma heterogeneidade significativa nos resultados, o que demanda estudos para esclarecer a razão da mesma. A associação entre idade de início mais precoce observada nos pacientes portadores do alelo 7R avaliados no presente estudo sugere o envolvimento desse polimorfismo na variação clínica do transtorno. É possível que a discrepância entre os resultados de associação esteja relacionada a variáveis relacionadas com a idade de início, tais como vieses de encaminhamento.