

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

**Estudo de associação entre variantes nos genes *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*,
COMT, *DRD2* e *DRD4* e musicalidade em uma amostra de escolares de
Porto Alegre, RS**

Luiza Monteavaro Mariath

Orientação: Profa. Dra. Lavínia Schüler Faccini

Coorientação: Jaqueline Bohrer Schuch

Porto Alegre

Julho/2013

Luiza Monteavaro Mariath

**Estudo de associação entre variantes nos genes *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*,
COMT, *DRD2* e *DRD4* e musicalidade em uma amostra de escolares de
Porto Alegre, RS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como um dos requisitos
para a obtenção do título de Bacharel em
Biotecnologia da UFRGS, Ênfase
Biotecnologia Molecular.

Orientação: Profa. Dra. Lavínia Schüler Faccini

Coorientação: Jaqueline Bohrer Schuch

Porto Alegre

Julho/2013

AGRADECIMENTOS

À professora Lavínia Schüler Faccini, pela oportunidade de desenvolver essa pesquisa e pela orientação.

À Jaque, minha coorientadora, por todo o auxílio prestado durante a parte experimental, pela ajuda na revisão do artigo e por estar à disposição sempre que eu precisei.

Ao colega Alexandre Mauat, pela colaboração no projeto e pelo esforço realizado para o término das análises musicais.

Aos colegas do Laboratório de Genética Humana e Evolução pela ajuda no dia-a-dia do laboratório e pelos momentos de convivência.

Ao Programa PIBIC-CNPq pela concessão da bolsa de iniciação científica.

Aos meus amigos da biotecnologia Amanda, Cristine, Marcelo, Mayara e Thaianne por todos os momentos de alegria, pelas conversas, pelos almoços, pelos estudos e por tornarem esses anos de Biotec mais legais.

Aos melhores amigos Alessandra, Amanda, Camila, Fernanda, Louíse, Maíra, Marina e Rodrigo por serem tão especiais pra mim e por estarem comigo desde sempre e pra sempre.

Aos meus avós, Marisa, Ênio (*in memoriam*), Annita e Ramon por todo o carinho e amor.

Aos meus irmãos Gustavo e Felipe, pelos momentos de descontração, pelas piadas, conversas e pelos passeios; pela amizade e amor.

Aos meus pais José Luiz e Ana Marta, pelo apoio incondicional, pelos conselhos, por todas as conversas que tanto me ajudaram, por todo o amor recebido. Simplesmente obrigada por tudo!

Ao meu namorado Hélio, pela ajuda na revisão do trabalho, mas principalmente por estar aqui o tempo todo, por aguentar meus momentos de preocupação e por me tornar mais feliz. Eu te amo!

RESUMO

Os complexos comportamentos humanos são modulados por uma série de fatores genéticos e ambientais. Embora haja muito ainda a ser descoberto, uma série de genes e vias metabólicas são atualmente conhecidos por influenciar determinadas características comportamentais. Atividades musicais como cantar, compor, improvisar, dançar, entre outras, envolvem uma gama de processos comportamentais, cognitivos e sociais. Uma vez que habilidades musicais são influenciadas fortemente por comportamentos sociais, acredita-se que ambas as características possam estar associadas aos mesmos genes. O objetivo do presente trabalho foi investigar o papel de polimorfismos em genes já relacionados a diferentes comportamentos, influenciando a característica de musicalidade em uma amostra de crianças de Porto Alegre/Brasil. Nós analisamos os genes *AVPR1A* (*arginine vasopressin receptor 1A*), *SLC6A4* (*serotonin transporter*), *ITGB3* (*integrin β 3*), *COMT* (*catechol-O-metiltransferase*), *DRD2* (*dopamine receptor D2*) e *DRD4* (*dopamine receptor D4*) em uma amostra composta por 55 escolares que realizaram avaliações musicais através da escala IMTAP (*Individualized Music Therapy Assessment Profile*), um instrumento que avalia múltiplos comportamentos musicais. Nenhuma associação entre os genes investigados e os resultados da avaliação IMTAP foi encontrada. Este é o primeiro estudo genético realizado no Brasil relacionado a habilidades musicais. Os resultados encontrados aqui demonstram a complexidade dos fatores envolvidos nas características musicais e devem contribuir para futuras descobertas na área.

Palavras-chave: musicalidade, habilidades musicais, comportamento, genética.

ABSTRACT

Complex human behaviors are modulated by a number of genetic and environmental factors. A range of genes and metabolic pathways are known to be involved in certain behavioral characteristics, but still there is a vast lacking area to explore. Musical activities such as singing, composing, improvising, dancing and other involve many behavioral, cognitive and social processes. Due to the fact that social behaviors greatly influence the musical abilities, it is proposed that both characteristics might be associated to the same genes. Our aim was to investigate a possible role of polymorphisms in genes related to different behaviors, to be influencing musicality characteristics in a sample of schooling children from Porto Alegre/Brazil. We analyzed the genes *AVPR1A* (arginine vasopressin receptor 1A), *SLC6A4* (serotonin transporter), *ITGB3* (integrin β 3), *COMT* (catechol-O-metiltransferase), *DRD2* (dopamine receptor D2) and *DRD4* (dopamine receptor D4) in a sample composed by 55 students who performed musical assessments through IMTAP (Individualized Music Therapy Assessment Profile), a multiple musical behavior-measuring instrument. No association was found between the investigated genes and musicality characteristic. This study is the first genetic study in musical abilities performed in Brazil. These results presented here demonstrate the complexity of factors involved in these characteristics and will contribute to future genetic studies in these phenotypes.

Keywords: musicality, musical abilities, behavior, genetics.

SUMÁRIO

RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
INTRODUÇÃO GERAL	1
Capítulo 1: Artigo a ser submetido ao periódico PLOS ONE.....	8
Abstract.....	2
Introduction.....	3
Methods.....	5
Results	7
Discussion.....	8
Acknowledgements.....	11
References	11
Tables	16
DISCUSSÃO GERAL.....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

INTRODUÇÃO GERAL

O comportamento humano abrange o conjunto de atitudes e reações do indivíduo em relação ao seu meio social e se desenvolve sob influência de fatores genéticos, ambientais e culturais (Donaldson and Young, 2008). Os seres humanos são seres extremamente sociais, formando um dos maiores grupos cooperativos da história e utilizam uma importante parte do seu tempo trocando sinais verbais e não-verbais entre si (Ebstein et al., 2010). Entre os diferentes comportamentos intrínsecos da personalidade humana, se destacam empatia, altruísmo, amor, confiança e comportamentos sociais importantes como a capacidade de interagir socialmente e de desenvolver vínculos (Donaldson and Young, 2008; Skuse and Gallagher, 2011).

Tendo em vista a importância dessas características na formação do indivíduo e, conseqüentemente, da sociedade humana, estudos visando elucidar os fatores que influenciam os diferentes comportamentos sociais tem crescido exponencialmente durante os últimos anos. Ainda que componentes ambientais, como criação e experiências vividas, exerçam uma forte influência nessas características, eles não atuam sozinhos. Atualmente, não se tem dúvidas de que fatores genéticos também modulam os diferentes tipos de comportamentos que formam a personalidade humana. A fim de se elucidar as principais vias metabólicas e os genes envolvidos no desenvolvimento de diferentes características comportamentais, uma série de estudos genéticos relacionados a esses fenótipos têm sido realizados e importantes descobertas já foram encontradas.

Neuropeptídeos, por interagirem com outros sistemas neurotransmissores dentro de circuitos neurais específicos, têm sido apontados como protagonistas na regulação dos comportamentos e cognição sociais (Donaldson and Young, 2008; Ludwig and Leng, 2006). Alguns neuropeptídeos (como por exemplo, a vasopressina e a ocitocina) já tiveram seu papel descrito em diversos comportamentos como confiança, altruísmo e vínculo social (Donaldson and Young, 2008). Além disso, os sistemas neurotransmissores serotoninérgico e dopaminérgico também desempenham um papel importante nos processos de cognição social, influenciando diferentes grupos de comportamentos (Skuse and Gallagher, 2011). O sistema serotoninérgico, o maior sistema eferente do cérebro, tem funções abrangentes que incluem inibição comportamental, apetite, agressão, humor e decisão social (Donaldson and Young, 2008). Da mesma forma, o sistema dopaminérgico demonstrou estar envolvido em motivação, cognição, sinalização de erros e recompensa (Arias-Carrion and Poppel, 2007).

Atualmente existem evidências de que os comportamentos humanos complexos são raramente influenciados por um único locus gênico e que eles sofrem grande influência de fatores ambientais (Skuse and Gallagher, 2011). Assim, as variações genéticas nos receptores de neurotransmissores como a vasopressina, dopamina e serotonina têm sido extensivamente estudadas de forma a se entender a interação existente entre eles e o papel que desenvolvem nos comportamentos humanos. Embora estejamos distantes da completa compreensão sobre as bases genéticas associadas a esses fenótipos, evidências sugerem que a vasopressina, a dopamina e a serotonina, juntamente com a ocitocina, são potencialmente os principais protagonistas dos comportamentos sociais humanos (Skuse and Gallagher, 2011).

Musicalidade envolve a sensibilidade e/ou o talento para música, se refere às habilidades musicais e à percepção de diferenças em tons, ritmos, dinâmicas e timbres, utilizando a combinação da voz, do corpo (como por exemplo, na dança) e da cultura (Mithen, 2009). Por envolver diversas habilidades musicais, o conceito de musicalidade é muito amplo, abrangendo características como capacidade de tocar instrumentos, cantar, compor, improvisar, dançar, entre outros (Levitin, 2012). Para o sucesso em tais habilidades, uma gama de fatores cognitivos, físicos e sociais são necessários, como seriedade, determinação, capacidade de comunicação e de relação social, evidenciando a influência de fatores genéticos (Levitin, 2012; Ukkola et al., 2009).

Contudo, fatores relacionados ao ambiente, como apoio familiar e oportunidades, também atuam no desenvolvimento das características musicais. Acredita-se que a constituição genética responsável por influenciar tais fenótipos necessita ser estimulada ambientalmente, através da apresentação à música, do acesso a instrumentos musicais e do apoio interno e externo (Levitin, 2012). Ou seja, o desenvolvimento de habilidades em música se dá através da interação de fatores ambientais e genéticos, ainda não completamente entendidos.

Dessa forma, o entendimento dos genes e das vias biológicas envolvidas em habilidades musicais tem sido foco de estudos nos últimos anos. Por envolverem fortemente traços comportamentais, acredita-se que habilidades musicais possam ser influenciadas pelos mesmos genes envolvidos em comportamentos. Devido a sua influência em funções cognitivas e sociais, os genes associados com a vasopressina e com os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico têm sido os principais alvos desses estudos.

Bachner-Melman et al. (2005) investigaram a influência dos genes *AVPR1A* (*arginine vasopressin receptor 1A*) e *SLC6A4* (*serotonin transporter*), relacionados à comunicação e interação social, no fenótipo de dança. Além desses, outros genes relacionados à neurotransmissão também foram analisados. Os autores compararam um grupo de dançarinos (n=85), um grupo de atletas (n=91) e um grupo de indivíduos não envolvidos com nenhuma dessas atividades (n=872), em relação aos seus genótipos para os microssatélites RS1 e RS3 do gene *AVPR1A* e para os polimorfismos 5-HTTLPR e VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*) do íntron 2 do gene *SLC6A4*. Eles encontraram diferenças altamente significativas nas frequências haplotípicas de microssatélites de *AVPR1A* (RS1 e RS3) entre os dançarinos e os atletas. Resultados similares foram encontrados na comparação do grupo de dançarinos e o grupo de não-dançarinos/não-atletas. Além disso, escalas psicossociais foram aplicadas aos participantes e haplótipos de *SLC6A4* e o microssatélite RS1 de *AVPR1A* demonstraram estar associados àquelas escalas cujas maiores pontuações foram obtidas por dançarinos (TAS *Tellegen Absorption Scale*; *Tridimensional Personality Questionnaire Reward Dependence*). Outros genes analisados, entre eles o *catechol-O-metiltransferase (COMT)*, não apresentaram alguma relação com o fenótipo, com exceção do gene *DRD4 (dopamine receptor D4)* que mostrou evidência preliminar de uma possível associação.

Em um segundo estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, foram apresentadas evidências de associação dos genes *AVPR1A* e *SLC6A4* e memória musical. Uma extensa bateria de tarefas musicais e fonológicas foi aplicada a 82 estudantes universitários e as pontuações obtidas foram analisadas quanto à correlação com esses genes. Foram aplicados aos estudantes participantes quatro testes de memória melódica, dois testes de memória rítmica e mais uma diversidade de testes fonológicos. Os participantes foram genotipados para os microssatélites RS1 e RS3 do gene *AVPR1A* e para o polimorfismo 5-HTTLPR do gene *SLC6A4*. Os autores encontraram que ambos os polimorfismos estavam associados à memória musical de curto prazo. Tais estudos, que indicaram significativas associações genéticas com fenótipos musicais, serviram de base para as novas pesquisas que vieram a seguir.

Ukkola et al. (2009) também investigaram a influência de genes relacionados à neurotransmissão sobre a aptidão musical em uma amostra de 298 indivíduos de 19 famílias finlandesas de músicos profissionais e/ou amadores ativos. Todos os participantes foram testados para aptidão musical através do teste de habilidade de estruturação auditiva (KMT *Karma Music Test*) e dos testes de Carl Seashores para tom (SP) e tempo (ST). Além disso, um questionário foi aplicado aos participantes para avaliar criatividade em música

(composição, improvisação e/ou arranjo em música). Os autores demonstraram que criatividade em música tem um forte componente genético nas famílias finlandesas analisadas. Os autores encontraram associação entre haplótipos de microssatélites do gene *AVPR1A* (RS1 e RS3) e os testes musicais. No mesmo estudo, o polimorfismo Val158Met do gene *COMT* mostrou estar correlacionado à improvisação. Haplótipos de polimorfismos de *SLC6A4* mostraram somente uma fraca evidência de associação com os testes musicais realizados no estudo.

O mesmo grupo de pesquisa analisou novamente os genes *AVPR1A* e *SLC6A4* em um novo fenótipo musical – ouvir música (Ukkola-Vuoti et al., 2011). Neste estudo, 31 famílias finlandesas (n=437) foram genotipadas para os microssatélites RS1, RS3 e AVR do gene *AVPR1A* e para o polimorfismo 5-HTTLPR do gene *SLC6A4*. A atividade de ouvir música foi avaliada através de um questionário sobre hábitos musicais, o que permitiu que a amostra fosse dividida no grupo dos ouvintes musicais ativos e no grupo dos passivos. Foi encontrada associação de haplótipos de *AVPR1A* (RS1 AVR e RS3 RS1) com a atividade de ouvir música ativamente, enquanto o gene *SLC6A4* não pareceu estar exercendo influência nessa característica. A identificação de genes associados a tão diversas características musicais apoiou a hipótese de que fatores genéticos influenciam fortemente tais atributos.

Um estudo adicional foi realizado por Morley et al. (2012) comparando polimorfismos de *AVPR1A* e *SLC6A4* em um grupo de cantores de coral (n=262) e um grupo de não-músicos (n=261). Os autores genotiparam todos os participantes para os microssatélites RS1, RS3 e AVR do gene *AVPR1A* e para os polimorfismos STin2 e 5-HTTLPR do gene *SLC6A4*. Embora os estudos anteriores sugerissem grandes perspectivas para uma associação desses genes nessa característica, nenhuma relação significativa foi encontrada. Tal estudo demonstrou o quão árduo é o caminho para a melhor compreensão dos fatores genéticos que influenciam atividades musicais.

O desenvolvimento de habilidades em música envolve diferentes componentes comportamentais. Os estudos acima mencionados, embora não sejam conclusivos, evidenciam a influência de fatores genéticos já associados a comportamento, em características musicais. Dessa forma, a nossa hipótese no presente estudo foi que diferentes genes envolvidos em comportamentos sociais e cognição, alguns deles já associados a determinadas habilidades musicais, influenciariam a característica de musicalidade em uma amostra de crianças de Porto Alegre.

Os genes escolhidos para análise, *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3* (*integrin β 3*), *COMT*, *DRD2* (*dopamine receptor D2*) e *DRD4* estão associados a diferentes grupos de comportamento e, alguns deles, a habilidades musicais. O gene *AVPR1A*, por ter apresentado os principais indícios de associação a esses fenótipos, foi o primeiro investigado nesse estudo. Os restantes foram selecionados através do banco de dados STRING, que prediz interações tanto físicas como funcionais entre proteínas. Os genes *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* e *DRD4* codificam proteínas que participam da mesma rede de interação, o que pode ser um indício de que atuam conjuntamente modulando diferentes grupos comportamentais. Dessa forma, os genes escolhidos para investigação são fortes candidatos a associação com musicalidade.

AVPR1A codifica um neuropeptídeo responsável por mediar a influência do hormônio arginina vasopressina (AVP) no cérebro (Veenema and Neumann, 2008). Além disso, *AVPR1A* desenvolve um importante papel no controle de funções cognitivas, como memória e aprendizado, além de atuar na modulação de diversos comportamentos sociais (Fink et al., 2007). Esse gene possui quatro microssatélites polimórficos que têm sido caracterizados e usados em diversos estudos genéticos de associação com comportamentos sociais humanos (Donaldson and Young, 2008). Em especial, o microssatélite RS1 tem sido extensivamente estudado em características comportamentais como cognição e comportamento social, transtornos do espectro autista e características musicais (Levin et al., 2009).

Os sistemas de neurotransmissão serotoninérgicos e dopaminérgicos e os genes a eles relacionados desenvolvem um importante papel em funções cognitivas (Reuter et al., 2006) e estão envolvidos fortemente na variabilidade comportamental entre os indivíduos (Keltikangas-Jarvinen and Salo, 2009). O sistema serotoninérgico está associado ao controle e regulação de emoções, além de atuar em transtornos de humor (Keltikangas-Jarvinen and Salo, 2009). O gene *SLC6A4* codifica o transportador da serotonina (SERT) e é expresso no cérebro, principalmente em áreas envolvidas com emoções (Ukkola-Vuoti et al., 2011). SERT regula as concentrações sinápticas da serotonina e influencia muitas características como percepção, emoções e atividades cognitivas (Li et al., 2013). O polimorfismo mais estudado do gene *SLC6A4* é o 5-HTTLPR, que consiste de uma inserção/deleção de 44pb na região promotora 5' do gene; os alelos curto (*short*; S) e longo (*long*; L) influenciam a taxa de transcrição serotoninérgica. Além disso, um SNP (*single nucleotide polymorphism*) (rs25531) presente nessa região cria variantes L_A e L_G, que também influenciam a transcrição do gene (Petersen et al., 2012). O polimorfismo 5-HTTLPR/rs25531 está associado a muitas

características emocionais (Kweon et al., 2005; Petersen et al., 2012; Zalsman et al., 2006) e, como citado anteriormente, a características musicais (Bachner-Melman et al., 2005).

O gene *ITGB3*, caracterizado como um locus de característica quantitativa para os níveis de serotonina no sangue, codifica a integrina $\beta 3$, uma dinâmica e versátil molécula de adesão celular (Napolioni et al., 2011; Ye et al., 2010). Estudos demonstraram interação entre *ITGB3* e *SLC6A4* e sua associação com o transtorno do espectro autista (Coutinho et al., 2007; Napolioni et al., 2011; Weiss et al., 2006), indicando que tais genes podem atuar conjuntamente em outros grupos de comportamento.

A dopamina é um importante regulador de emoções, motivação e atenção, estando envolvida na modulação de humor, secreção hormonal, reforço e recompensa (Keltikangas-Jarvinen and Salo, 2009). COMT é uma enzima essencial para a degradação de dopamina no córtex pré-frontal e possui um papel essencial na regulação dos níveis desse neurotransmissor no cérebro (Wang et al., 2013). Um polimorfismo altamente funcional no quarto éxon do gene *COMT* envolve uma substituição de um aminoácido valina para um metionina, sendo denominado Val158Met. Esse polimorfismo impacta a termoestabilidade da proteína COMT, reduzindo, assim, sua atividade enzimática. Dessa forma, Val158Met altera as ações moduladas por COMT, as quais incluem funções executivas, memória de trabalho e processamento emocional (Tunbridge et al., 2006). Muitos estudos já realizados demonstraram que tal variação está associada à inteligência (Shaw, 2007), memória (Aguilera et al., 2008), dificuldades emocionais e vício (Aleman et al., 2008), além de algumas características musicais (Ukkola et al., 2009).

A dopamina medeia seus efeitos através de receptores específicos, divididos em cinco subtipos distintos (D1-D5) (Keltikangas-Jarvinen and Salo, 2009). O gene receptor da dopamina *DRD2* está envolvido em diferentes processos cognitivos como inteligência, aprendizagem para erros e criatividade (Klein et al., 2007; Reuter et al., 2006; Shaw, 2007). Um polimorfismo funcional nesse gene envolve uma inserção/deleção de um citocina na região 5' promotora, sendo denominado -141CIns/Del. Estudos demonstraram associação desse polimorfismo com dependência em álcool (Lee et al., 2013), esquizofrenia (Schindler et al., 2002), e resposta clínica a antipsicóticos (Lencz et al., 2006).

O gene receptor de dopamina *DRD4* é amplamente expresso no sistema nervoso central, principalmente em regiões relacionadas a planejamento e recompensa. O polimorfismo mais conhecido no gene é o VNTR de 48pb, que está localizado no terceiro

éxon e que possui nove alelos diferentes. O alelo de sete repetições inibe o nível de expressão de *DRD4* comparado aos outros alelos mais comumente encontrados (Naka et al., 2011). Entre outras características, esse alelo foi associado com o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (Faraone et al., 2001; Maher et al., 2002), impulsividade (Eisenberg et al., 2007) e comportamentos pró-sociais (Bakermans-Kranenburg and van Ijzendoorn, 2011).

O desenvolvimento de habilidades musicais envolve diferentes processos cognitivos e comportamentais. Dessa forma, acredita-se que as mesmas vias biológicas e os genes envolvidos na modulação da personalidade humana possam influenciar, também, características musicais. No presente estudo nós analisamos polimorfismos nos seis genes acima mencionados, já correlacionados a diferentes comportamentos. O nosso objetivo foi investigar uma possível associação entre essas variáveis e a característica de musicalidade em uma amostra composta por crianças de Porto Alegre, RS/Brasil.

Capítulo 1: Artigo a ser submetido ao periódico PLOS ONE

Association Study of *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2*, and *DRD4* Genes with Musicality in a Children Sample from Porto Alegre/Brazil

Luiza M. Mariath, Jaqueline B. Schuch, Alexandre M. Silva, Alice Tagliani-Ribeiro, Gustavo S. Gattino, Gustavo A. de Araujo, Felipe G. Figueiredo, Lavínia Schuler-Faccini

1 **RESEARCH ARTICLE**

2 **Title: Association Study of *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2*, and *DRD4* Genes**
3 **with Musicality in a Children Sample from Porto Alegre/Brazil**

4

5 Authors: Luiza M. Mariath¹, Jaqueline B. Schuch¹, Alexandre M. Silva², Alice Tagliani-
6 Ribeiro¹, Gustavo S. Gattino², Gustavo A. de Araujo², Felipe G. Figueiredo², Lavínia Schuler-
7 Faccini^{1,2}

8

9 Affiliations:

10 ¹Departament of Genetics, Biosciences Institute, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
11 (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

12 ²Post-Graduate Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio
13 Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

14

15 **Corresponding author:**

16 Lavinia Schuler-Faccini

17 Departamento de Genética - IB

18 Universidade Federal do Rio Grande do Sul

19 Caixa Postal 15053, Agencia Campus UFRGS

20 CEP 91501-970, Porto Alegre, RS

21 Brazil

22 e-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32 **Abstract**

33

34 Musicality is defined as talent, sensitivity and/or knowledge for music, involving a range of
35 musical abilities that utilize variations in pitch, rhythm, dynamics and timbre. Musical
36 abilities such as singing, playing instruments and composing involve great diversity of social
37 and cognitive behaviors. Although genetic studies in music abilities are increasing, genes and
38 biological pathways related to these features are not fully understood. Our hypothesis in the
39 current research is that genes associated with social behaviors could also influence the
40 musicality phenotype. We analyzed the role of polymorphisms in six genes, *AVPR1A*
41 (arginine vasopressin receptor 1A), *SLC6A4* (serotonin transporter), *ITGB3* (integrin β 3),
42 *COMT* (catechol-O-metiltransferase), *DRD2* (dopamine receptor D2) and *DRD4* (dopamine
43 receptor D4), already associated to different behaviors, to be influencing musicality ability in
44 a sample of 55 children from Porto Alegre, Brazil. Musicality was measured through of
45 IMTAP (Individualized Music Therapy Assessment Profile), validated in Brazil for
46 measuring musical traits. No significant association was found between musicality scores and
47 the studied genotypes. Our results demonstrate the complex way of understanding how genes
48 can influence the multiple musical characteristics, indicating the importance of additional
49 studies on this phenotype.

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64 **Introduction**

65

66 Genetic, environmental and cultural factors are known to influence the complex
67 human behavior [1]. Despite the number of factors modulating these characteristics, social
68 behavior studies have substantially increased in the last decade. Currently, many biological
69 pathways and genes involved in the different human behaviors are known. Among several
70 factors involved, some neuropeptides (e.g. vasopressin) has an important role in family
71 behaviors and social recognition [1]. Serotonergic and dopaminergic neurotransmitters
72 systems are also associated with social cognition and emotional behavior (e.g. anxiety and
73 mood) [1].

74 Musicality is described as a communication tool that utilizes modulations mainly in
75 pitch, rhythm and dynamics, through the combination of voice, body and culture [2]. Musical
76 characteristics such as playing an instrument, singing, dancing, arranging music, and
77 improvising, involve a great diversity of behaviors correlated to creative functions and
78 complex cognitive process [3]. Despite recent investigations, the genetic basis related to
79 musical characteristics is not fully understood.

80 Bachner-Melman et al. [4] studied the influence of genes related to affiliative, social
81 and other behaviors in musical characteristics. They have demonstrated an interaction
82 between creative dance and polymorphisms in *AVPR1A* (arginine vasopressin receptor 1A)
83 and *SLC6A4* (serotonin neurotransmitter transporter) genes, but no association was found with
84 other polymorphic genes, such as *COMT* (catechol-O-methyltransferase). The same research
85 group presented evidences that *AVPR1A* and *SLC6A4* are also associated with musical
86 memory [5]. Ukkola et al. [3,6] found another positive association between *AVPR1A*
87 haplotypes and musical aptitude and listening to music in a Finnish sample. In addition,
88 *COMT* Val158Met polymorphism was related with some musical characteristics, while only a
89 weak evidence for association between *SLC6A4* and musical abilities was found [3]. Finally,
90 Morley et al. [7] found no correlation between *AVPR1A* and *SLC6A4* genes and choral
91 singers.

92 *AVPR1A*, located on chromosome 12q14-q15, encodes a neuropeptide responsible to
93 mediate the influence of hormone arginine vasopressin (AVP) in the brain [8]. It has an
94 important role in the control of cognitive functions, influencing memory and learning, besides
95 acting in social behavior modulation [9]. The highly variable microsatellite RS1 has been
96 studied extensively in different behaviors, such as social cognition and behavior, autism
97 spectrum disorders and musical characteristics [10].

98 Genes related to serotonergic and dopaminergic neurotransmission play an important
99 role in cognitive functions [11] and, thus, could be also associated to musical behaviors.
100 *SLC6A4*, located at 17q11.2 region, codifies the serotonin transporter (SERT) being expressed
101 in brain, mostly in the cortex and limbic systems, both areas involved with emotions [6].
102 Besides, SERT influences characteristics such as perception, emotion, behavior and cognition
103 [12]. The functional polymorphism 5-HTTLPR influences gene expression and is the most
104 studied genetic variant, already demonstrated to be associated with different behaviors,
105 including emotional and musical characteristics [4,13-15]. The *ITGB3* (integrin β 3) gene,
106 located at 17q21.32 region, encodes a protein involved in neural cellular adhesion molecules
107 and was characterized as a quantitative trait locus for serotonin levels in blood [16]. Some
108 associations were found with autism spectrum disorder, suggesting a possible role in some
109 behaviors [16-18].

110 COMT is an essential enzyme to degrade dopamine (DA) in the prefrontal cortical
111 area [19] and participates on brain dopamine level regulation [20]. The dopamine
112 neurotransmitter is related to the modulation of sensory and motor responses, executive, and
113 cognition functions [21,22]. The functional polymorphism Val158Met in *COMT* gene, located
114 at 22q11.21 region, influences the modulation of COMT activity [20], and it has been
115 associated with memory [23], intelligence [24], emotional difficulties, addiction [25] and
116 musical characteristics [3].

117 Dopamine action is mediated by five different subtypes of receptors, among them,
118 DRD2 (dopamine receptor D2) and DRD4 (dopamine receptor D4) [26]. *DRD2* receptor gene,
119 located at 11q23 region, is mainly expressed in the striatum [27] and its role is related to
120 several cognitive processes such as intelligence, learning from errors, and creativity
121 [11,24,28]. A functional polymorphism in the promoter region was associated with alcohol
122 dependence [29], schizophrenia [30] and clinical response to antipsychotics [31]. The *DRD4*
123 receptor gene, located at 11p15.5 region, is widely expressed in the central nervous system,
124 mainly in regions related to planning and reward, such as the prefrontal cortex, hippocampus
125 and amygdale [32,33]. The main polymorphism studied is a 48bp VNTR in exon 3, which
126 involves nine different alleles, being the 4-, 2- and 7- repeat alleles the most prevalent [34].
127 This polymorphism has been associated with attention deficit hyperactive disorder [35,36],
128 obsessive compulsive disorder [37,38], autism and schizophrenia [39], impulsivity [40] and
129 prosocial behaviors [41].

130 Musical characteristics require social interaction and cognitive process, presupposing
131 that the same genes related to different behaviors must influence musicality phenotype. Here
132 we analyzed polymorphisms in the six genes mentioned above, which association with
133 behavioral characteristics was previously demonstrated. Our aim was to investigate the
134 influence of these different genetic polymorphisms on musicality scores in a sample of
135 children from Porto Alegre/Brazil.

136 **Methods**

137

138 *Sample*

139 The sample consisted of 55 students from two public schools of Porto Alegre/Brazil,
140 aged between 7 and 9 years, studying from grade 1 to grade 4 of fundamental level. This
141 study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
142 (protocol 10-0562), and all children's parents received information about the proposal, having
143 signed an informed consent form.

144 The interviews, musical assessments and collection of biological samples were
145 collected between September and December 2011. The inclusion criteria included typical
146 development, lack of listening problems, aged between 7 and 9 years and attending regular
147 classes of public school. Children who had listening difficulties or presented any restriction to
148 sound or noises were excluded of the study.

149

150 *Musical Assessment*

151 To assess musicality, IMTAP (Individualized Music Therapy Assessment Profile) was
152 used. IMTAP instrument measures ten different behaviors including musicality, expressive
153 communication, receptive communication/hearing perception, social interaction, gross motor
154 skills, fine motor skills, oral motor skills, cognition, emotional skill and sensorial skill [42].
155 Each domain is composed by sub-domains covering all evaluated skills. Therefore, IMTAP
156 was developed to provide a detailed and systematic individual profile through musical
157 activities carried by music therapists [42]. Although the scores of this instrument are fully
158 applied, analysis of specific domains is possible.

159 The analyzed domain of musicality includes the sub-domains fundamentals, tempo,
160 rhythm, dynamics, vocal, perfect and relative pitch, creativity and development of musical
161 ideas, and accompaniment. IMTAP was validated in Brazil by our research group composed

162 by trained music therapists who were held responsible for musical assessments [43]. Children
163 were assessed through three sessions, with a maximum duration of 60 minutes, performing a
164 musical activities protocol; all sessions were recorded.

165 To obtain IMTAP final score, each sub-domain is assessed through the NRIC scores
166 system [42]; NRIC meaning: N=Never; R=Rarely (below 50%); I=Inconsistent (between 50
167 and 79%); and C=Consistent (between 80 and 100%). Obtained score is relative to
168 consistency of proposed skill demonstration from the participant [42]. To calculate final
169 scores, raw scores were initially obtained from each sub-domain dividing the number of
170 opportunities given (chances) by the number of times that the skill was demonstrated
171 (success). The “possible numbers” represent the sub-domain maximum points. On calculation
172 and acquirement of musicality domain final scores, raw scores sum of all sub-domains was
173 divided by the “possible numbers” sum of all sub-domains [42].

174

175 *Genotyping*

176 Saliva samples were collected with the Oragene kit (DNA Genotek, Canada), and
177 DNA extraction was performed according to fabricant information. The several
178 polymorphisms were analyzed through different techniques that follow.

179 The highly variable microsatellite RS1 in the promoter region of the *AVPR1A* gene
180 was analyzed after PCR reaction using fluorescently labeled primers as described in previous
181 studies [3]. The PCR products were sequenced and the results were analyzed using the
182 PeakScanner Software v1.0™.

183 The 5-HTTLPR polymorphism is present in the promoter region of the *SLC6A4* gene,
184 with two allelic forms, the short (S) and the long (L) alleles. Besides, a SNP (rs25531)
185 subdivides the L allele into L_A and L_G variants. This polymorphism was analyzed through
186 PCR/RFLP as previously described by Kaiser et al. [44] and Stein et al. [45].

187 The polymorphism rs15908 in exon 9 of the *ITGB3* gene involves an adenine to
188 cytosine substitution. The Val158Met polymorphism (rs4680) in exon 4 of *COMT* gene
189 involves a valine to methionine substitution. Both polymorphisms were analyzed by Taqman
190 allelic discrimination assay (Applied Biosystems, USA).

191 The -141CIns/Del polymorphism of the *DRD2* gene involves an insertion/deletion of a
192 cytosine in -141 nucleotide position of gene promoter 5' region. This polymorphism was
193 analyzed through PCR-RFLP method, previously described by Arinami et al. [46].

194 The main *DRD4* polymorphism, a 48 pb VNTR in the 3rd exon, was analyzed through
195 PCR according to Roman et al. [47].

196

197 *Statistical Analysis*

198 All polymorphisms tested were in Hardy-Weinberg equilibrium. The allelic and genotypic
199 frequencies were calculated through gene counting. The musicality scores were expressed in
200 terms of mean and standard error. Generalized Linear Model (GLM) was used to detect the
201 associations between the polymorphisms evaluated and musicality scores. Age was used as a
202 covariate in this model. Statistical analysis was carried out in SPSS 20.0 for Windows.

203 **Results**

204 The children's age varied between 84 and 118 months (7y and 9y10m, respectively)
205 and the average age was 97.4 months (8.1 years). The male:female ratio was 28:27
206 (50.9%:49.1%). The musical scores varied from 27.0% to 76.0% (mean 57.1%).

207 Table 1 presents the genotype frequencies for the studied genes. All polymorphism
208 were in Hardy-Weinberg equilibrium. Table 2 shows the mean musicality scores for each
209 genotype and the result of the association analysis.

210

211 *AVPR1A*

212 We found nine different alleles for RS1 microsatellite of *AVPR1A* gene (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
213 and 10). The most frequently alleles were 3 and 4, with 310 and 314 bp respectively with
214 frequencies of 0.50 and 0.30. In a previous study, allele 4 was the main allele related to
215 musical characteristics [3] leading us the decision to analyze influence of RS1 in musicality
216 comparing the individuals 4-carriers and non-carriers. The group of individuals with at least
217 one allele 4 represented 44% of our sample (24 students). No significant association was
218 found between this group and musicality score ($p=0.06$).

219

220 *SLC6A4*

221 Due to the fact that 5-HTTLPR/rs25531 homozygous $L_A L_A$ individuals have higher
222 expression, we analyzed them in comparison to other genotypes. No association was found
223 between this genotype and mean musicality score ($p=0.907$).

224

225 *ITGB3*

226 The A allele of rs15908 SNP were majority in our sample (frequency 0.600). To evaluate
227 musicality scores, subjects were grouped in C carriers and non-carriers. No association
228 between musicality score mean with any group was found (p=0.2).

229

230 *COMT*

231 The Val allele of Val158Met polymorphism was the most common (0.58). To investigate a
232 possible influence of this polymorphism on musicality, we compared Met carriers and non-
233 carriers with the musicality scores means; however, no association was found (p=0.211).

234

235 *DRD2*

236 The most common allele of -141CIns/Del polymorphism in our sample was Ins allele
237 (frequency 0.81). The individuals were grouped in Del carriers and non-carriers. No
238 association was found between musicality with any of the groups (p=0.724).

239

240 *DRD4*

241 The VNTR of 48bp in exon 3 of *DRD4* have nine possible alleles, however, in our study we
242 found seven (2, 3, 4, 5, 6, 7 repeat alleles), being the most common 4 and 7 repeat alleles
243 (frequencies 0.609 and 0.236, respectively). To test the association between this
244 polymorphism and musicality, subjects were grouped in 7 carriers and non-carriers, but the
245 difference was non-significant (p=0.704).

246 **Discussion**

247

248 Our hypothesis was that polymorphisms in *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2*
249 and *DRD4* genes, known to influence behavioral characteristics, could be also associated with
250 musicality in a children sample of Porto Alegre, Brazil. However, we found no association
251 between these genetic variants and the IMTAP scores.

252 The allele and genotype frequencies found here are in consonance with other studies in
253 musical activities and social behaviors [3,4,17,48-50]. *AVPR1A* is the main gene studied
254 relative to musical characteristics, and which most associations were found. Besides, *SLC6A4*
255 and *COMT*, candidate genes to influence this phenotype, were also studied. Bachner-Melman
256 et al. [4] demonstrated that RS1 microsatellite of *AVPR1A* and 5-HTTLPR polymorphism of
257 *SLC6A4* were associated with creative dance in a sample composed by 85 dancers, 91 athletes

258 and 872 non-dancers/non-athletes. In this same study, *COMT* showed no correlation with
259 dancing phenotype and *DRD4* demonstrated preliminary evidence for an association with this
260 characteristic. Ukkola et al. [3,6] also found association between *AVPR1A* RS1 microsatellite
261 in other musical characteristics—musical aptitude and listening to music, in a sample of
262 families with professional musicians and active amateurs. *SLC6A4* 5-HTTLPR and *COMT*
263 Val158Met polymorphisms presented very weak evidence for association with specific
264 musical test in that study.

265 Although these previous studies had demonstrated evidences of association between
266 some genes and musical characteristics, our study did not find same results, indicating the
267 great complexity of genetic factors involving in these behaviors. One limitation of our study
268 can be the small size sample, composed by 55 students. A greater number of participants
269 could provide a better statistical representation. Also, our sample was quite homogenous,
270 without too much difference in the individuals' musicality scores. Groups with more marked
271 differences in participants' musical abilities could facilitate the analysis.

272 We examined a range of genes related to social behaviors, such as altruism [51], social
273 interaction [52], memory [53], cognitive process [54], creativity and intelligence [11], and
274 anxiety [55], characteristics needed in musical traits. The genes selection was based in a
275 protein interactions network, obtained through the STRING database. The interactions
276 predicted by this tool include both physical and functional associations. Except for *AVPR1A*,
277 the remaining genes studied here belong to the same network. Interestingly, although no
278 significant association was found, the p-value for the *AVPR1A* association analysis (0.06) is
279 indicative of a possible correlation.

280 Music plays an important role in human history; there have never been any society and
281 culture that did not have some involvement with musical activities [2,56]. In a long
282 evolutionary past, music was essential to survival and reproducing, being a unique form of
283 communication, through variations in pitch and rhythm, sing and dance [2]. Therefore,
284 humans are considered a musical species, who have inherited from ancestry a desire to engage
285 in musical activities or at least enjoy listening music, an activity strongly present in our
286 routine [2]. Musical activities require several characteristics such as learning, memory, social
287 cognition, and action, activating different brain areas [56,57]. The capacity for music is
288 integrated in human genome and is an important part of our biology, demonstrating the
289 importance of genetic studies relative to these traits.

290 The musicality concept is very wide, presenting different characteristics that may be
291 uncorrelated with each other. There are several musical abilities, such as playing an
292 instrument, composing, orchestrating, arranging, singing, or improvising, that difficult the
293 characterization of musicality concept [57]. In this study, musicality was measured through
294 assessment of sub-domains such as fundamentals, tempo, rhythm, dynamics, vocal, perfect
295 and relative pitch, creativity and development of musical ideas, accompaniment, thus
296 covering different musical skills. Encompassing so many characteristics, musicality is not a
297 tool to indicate specific talents for music, instead, people with broad musical features. As an
298 example, musicians who have only ability in one musical trait, not necessarily present high
299 level of musicality. Therefore, in our study we chose not to analyze specific skills, but rather a
300 complete musical profile to investigate the influence of genetics on musical abilities in a
301 comprehensive way.

302 Besides genetic influence, environmental factors are extremely important to musical
303 skills development. Many cognitive and physical factors are required to obtain success in this
304 area, such as seriousness, conscientiousness and goal directedness [57]. Although genetic
305 factors are correlated to these traits, they need to be triggered environmentally by exposure to
306 music, access to musical instruments, and family support [57]. Therefore, musical
307 development occurs through a combination of genetic and environmental interactions, making
308 difficult to analyze individual factors influencing this phenotype. As example, children who
309 have musicians relatives generally receive more musical input, opportunities and
310 encouragement than children with nonmusical family; however not necessarily indicating
311 genetic influence [57].

312 As mentioned, children who have genetic aptitude to musical characteristics may not
313 have developed this trait due to lack of opportunities. Therefore, the presence of
314 environmental influences was an additional barrier to our study, mainly in a children sample,
315 which may not have fully developed their aptitudes yet. Most of them have not participating
316 in musical classes nor have musician relatives.

317 In summary, musicality involves complex interaction of emotional, cognitive, social
318 and physical characteristics. Due to multiple factors influencing musicality, the fully
319 understanding about the genes involved in this phenotype is very difficult. However, the
320 learning about these genetic and environmental factors can enable a linking between musical
321 traits and genetics, brain structures, behaviors and other [57]. The recognition of some genetic

322 components underlying musical abilities can help to develop an addressed instruction in
323 music activities, according to the genetic cognitive profiles of each one [57]. This is the first
324 study about genetic factors influencing musical abilities in Brazil. We provided an additional
325 investigation related to genetic role in musicality, which will support a better understanding of
326 genes influence in social behaviors and, specifically, in musical characteristics.

327 **Acknowledgements**

328

329 We would like to thank the children and their parents for participation. This work was funded
330 by the Brazilian Research Council, process nr 400554/2012-7.

331 **References**

- 332 1. Skuse DH, Gallagher L (2011) Genetic influences on social cognition. *Pediatr Res* 69: 85r-91r.
- 333 2. Mithen S (2009) The music instinct: the evolutionary basis of musicality. *Ann N Y Acad Sci* 1169: 3-
334 12.
- 335 3. Ukkola LT, Onkamo P, Raijas P, Karma K, Järvelä I (2009) Musical aptitude is associated with
336 AVPR1A-haplotypes. *PLoS One* 4: e5534.
- 337 4. Bachner-Melman R, Dina C, Zohar AH, Constantini N, Lerer E, et al. (2005) AVPR1a and SLC6A4
338 gene polymorphisms are associated with creative dance performance. *PLoS Genet* 1: e42.
- 339 5. Granot R (2007) Provisional evidence that the arginine vasopressin receptor 1a gene is associated
340 with musical memory. *Evolution and Human Behavior* 28: 313-318.
- 341 6. Ukkola-Vuoti L, Oikkonen J, Onkamo P, Karma K, Raijas P, et al. (2011) Association of the arginine
342 vasopressin receptor 1A (AVPR1A) haplotypes with listening to music. *J Hum Genet* 56: 324-
343 329.
- 344 7. Morley AP, Narayanan M, Mines R, Molokhia A, Baxter S, et al. (2012) AVPR1A and SLC6A4
345 polymorphisms in choral singers and non-musicians: a gene association study. *PLoS One* 7:
346 e31763.
- 347 8. Veenema AH, Neumann ID (2008) Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex
348 social behaviours. *Prog Brain Res* 170: 261-276.
- 349 9. Fink S, Excoffier L, Heckel G (2007) High variability and non-neutral evolution of the mammalian
350 avpr1a gene. *BMC Evol Biol* 7: 176.
- 351 10. Levin R, Heresco-Levy U, Bachner-Melman R, Israel S, Shalev I, et al. (2009) Association between
352 arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) promoter region polymorphisms and prepulse
353 inhibition. *Psychoneuroendocrinology* 34: 901-908.

- 354 11. Reuter M, Roth S, Holve K, Hennig J (2006) Identification of first candidate genes for creativity: a
355 pilot study. *Brain Res* 1069: 190-197.
- 356 12. Li W, Yang Y, Lin J, Wang S, Zhao J, et al. (2013) Association of serotonin transporter gene
357 (SLC6A4) polymorphisms with schizophrenia susceptibility and symptoms in a Chinese-Han
358 population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 44: 290-295.
- 359 13. Petersen IT, Bates JE, Goodnight JA, Dodge KA, Lansford JE, et al. (2012) Interaction between
360 serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events in adolescents'
361 trajectories of anxious/depressed symptoms. *Dev Psychol* 48: 1463-1475.
- 362 14. Zalsman G, Huang YY, Oquendo MA, Burke AK, Hu XZ, et al. (2006) Association of a triallelic
363 serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life
364 events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 163: 1588-1593.
- 365 15. Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Lee KU, Pae CU (2005) Association of the serotonin transporter gene
366 polymorphism with Korean male alcoholics. *J Psychiatr Res* 39: 371-376.
- 367 16. Napolioni V, Lombardi F, Sacco R, Curatolo P, Manzi B, et al. (2011) Family-based association
368 study of ITGB3 in autism spectrum disorder and its endophenotypes. *Eur J Hum Genet* 19:
369 353-359.
- 370 17. Weiss LA, Ober C, Cook EH, Jr. (2006) ITGB3 shows genetic and expression interaction with
371 SLC6A4. *Hum Genet* 120: 93-100.
- 372 18. Coutinho AM, Sousa I, Martins M, Correia C, Morgadinho T, et al. (2007) Evidence for epistasis
373 between SLC6A4 and ITGB3 in autism etiology and in the determination of platelet serotonin
374 levels. *Hum Genet* 121: 243-256.
- 375 19. He Q, Xue G, Chen C, Lu ZL, Lei X, et al. (2012) COMT Val158Met polymorphism interacts with
376 stressful life events and parental warmth to influence decision making. *Sci Rep*.
- 377 20. Wang Y, Li J, Chen C, Zhu B, Moysis RK, et al. (2013) COMT rs4680 Met is not always the 'smart
378 allele': Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in
379 healthy Chinese. *Genes Brain Behav* 12: 323-329.
- 380 21. Arnsten AF, Li BM (2005) Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on
381 prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 57: 1377-1384.
- 382 22. Sheikh HI, Kryski KR, Smith HJ, Dougherty LR, Klein DN, et al. (2013) Catechol-O-methyltransferase
383 gene val158met polymorphism and depressive symptoms during early childhood. *Am J Med*
384 *Genet B Neuropsychiatr Genet* 162b: 245-252.
- 385 23. Aguilera M, Barrantes-Vidal N, Arias B, Moya J, Villa H, et al. (2008) Putative role of the COMT
386 gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy
387 population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147b: 898-902.

- 388 24. Shaw P (2007) Intelligence and the developing human brain. *Bioessays* 29: 962-973.
- 389 25. Aleman A, Swart M, van Rijn S (2008) Brain imaging, genetics and emotion. *Biol Psychol* 79: 58-69.
- 390 26. Pritchard AL, Ratcliffe L, Sorour E, Haque S, Holder R, et al. (2009) Investigation of dopamine
391 receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease.
392 *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 1020-1025.
- 393 27. Ito H, Okubo Y, Halldin C, Farde L (1999) Mapping of central D2 dopamine receptors in man using
394 [¹¹C]raclopride: PET with anatomic standardization technique. *Neuroimage* 9: 235-242.
- 395 28. Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, et al. (2007) Genetically determined
396 differences in learning from errors. *Science* 318: 1642-1645.
- 397 29. Lee SH, Lee BH, Lee JS, Chai YG, Choi MR, et al. (2013) The Association of DRD2 -141C and ANKK1
398 TaqIA Polymorphisms with Alcohol Dependence in Korean Population Classified by the Lesch
399 Typology. *Alcohol Alcohol*.
- 400 30. Schindler KM, Pato MT, Dourado A, Macedo A, Azevedo MH, et al. (2002) Association and linkage
401 disequilibrium between a functional polymorphism of the dopamine-2 receptor gene and
402 schizophrenia in a genetically homogeneous Portuguese population. *Mol Psychiatry* 7: 1002-
403 1005.
- 404 31. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, et al. (2006) DRD2 promoter region variation as a
405 predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia
406 patients. *Am J Psychiatry* 163: 529-531.
- 407 32. Simpson J, Vetuz G, Wilson M, Brookes KJ, Kent L (2010) The DRD4 receptor Exon 3 VNTR and 5'
408 SNP variants and mRNA expression in human post-mortem brain tissue. *Am J Med Genet B*
409 *Neuropsychiatr Genet* 153b: 1228-1233.
- 410 33. Matsumoto M, Hidaka K, Tada S, Tasaki Y, Yamaguchi T (1995) Full-length cDNA cloning and
411 distribution of human dopamine D4 receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 29: 157-162.
- 412 34. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK (1996) The world-wide distribution of allele
413 frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet* 98: 91-101.
- 414 35. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001) Meta-analysis of the association between the
415 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity
416 disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1052-1057.
- 417 36. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM (2002) Dopamine system genes and attention
418 deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 12: 207-215.
- 419 37. Camarena B, Loyzaga C, Aguilar A, Weissbecker K, Nicolini H (2007) Association study between
420 the dopamine receptor D(4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Eur*
421 *Neuropsychopharmacol* 17: 406-409.

- 422 38. Walitza S, Scherag A, Renner TJ, Hinney A, Remschmidt H, et al. (2008) Transmission
423 disequilibrium studies in early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in
424 genes of the dopaminergic system. *J Neural Transm* 115: 1071-1078.
- 425 39. Emanuele E, Boso M, Cassola F, Brogna D, Bonoldi I, et al. (2010) Increased dopamine DRD4
426 receptor mRNA expression in lymphocytes of musicians and autistic individuals: bridging the
427 music-autism connection. *Neuro Endocrinol Lett* 31: 122-125.
- 428 40. Eisenberg DT, Mackillop J, Modi M, Beauchemin J, Dang D, et al. (2007) Examining impulsivity as
429 an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR
430 association study. *Behav Brain Funct* 3: 2.
- 431 41. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH (2011) Differential susceptibility to rearing
432 environment depending on dopamine-related genes: new evidence and a meta-analysis. *Dev*
433 *Psychopathol* 23: 39-52.
- 434 42. Baxter H. T. JAB, L. Macewan (2007) *The Individualized Musical Assessment Profile: IMTAP.*
435 Jessica Kingsley Publishers.
- 436 43. Silva AM, Gattino GS, De Araújo GA, Mariath LM, Riesgo RS, et al. (2013) Tradução para o
437 português brasileiro e validação da escala Individualized Music Therapy Assessment Profile
438 (IMTAP) para uso no Brasil. *Revista Brasileira de musicoterapia* (in press).
- 439 44. Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, Henneken M, Dettling M, et al. (2001) Serotonin transporter
440 polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations
441 with the schizoparanoic and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6: 179-185.
- 442 45. Stein MB, Seedat S, Gelernter J (2006) Serotonin transporter gene promoter polymorphism
443 predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 187:
444 68-72.
- 445 46. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M (1997) A functional polymorphism in the promoter
446 region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*
447 6: 577-582.
- 448 47. Roman T, Bau CH, Almeida S, Hutz MH (1999) Lack of association of the dopamine D4 receptor
449 gene polymorphism with alcoholism in a Brazilian population. *Addict Biol* 4: 203-207.
- 450 48. Gosso MF, de Geus EJ, Polderman TJ, Boomsma DI, Heutink P, et al. (2008) Catechol O-methyl
451 transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis
452 and gene-gene interaction on working memory functioning. *Eur J Hum Genet* 16: 1075-1082.
- 453 49. Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Raz Y, et al. (2011) Association between polymorphisms in
454 serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. *J Pain* 12: 875-883.

- 455 50. Oei JL, Xu HX, Abdel-Latif ME, Vunnam K, Al-Amry A, et al. (2012) Dopamine D2 receptor gene
456 polymorphisms in newborn infants of drug-using women. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*
457 97: F193-198.
- 458 51. Avinun R, Israel S, Shalev I, Gritsenko I, Bornstein G, et al. (2011) AVPR1A variant associated with
459 preschoolers' lower altruistic behavior. *PLoS One* 6: e25274.
- 460 52. Donaldson ZR, Young LJ (2008) Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*
461 322: 900-904.
- 462 53. Barnett JH, Heron J, Ring SM, Golding J, Goldman D, et al. (2007) Gender-specific effects of the
463 catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in
464 children. *Am J Psychiatry* 164: 142-149.
- 465 54. Buckert M, Kudielka BM, Reuter M, Fiebach CJ (2012) The COMT Val158Met polymorphism
466 modulates working memory performance under acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 37:
467 1810-1821.
- 468 55. Canli T, Lesch KP (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and
469 social cognition. *Nat Neurosci* 10: 1103-1109.
- 470 56. Brigati C, Saccuman MC, Banelli B, Di Vinci A, Casciano I, et al. (2011) Toward an epigenetic view
471 of our musical mind. *Front Genet* 2: 111.
- 472 57. Levitin DJ (2012) What does it mean to be musical? *Neuron* 73: 633-637.

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484 **Tables**
 485

486 **Table 1.** Genotypes of the *AVPR1A*, *SCL6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* and *DRD4* genes

Gene/Polymorphism	Genotype	N (Frequency)
<i>AVPR1A</i> (RS1) ^a	4+	24 (0.44)
	4-	31 (0.56)
<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	SS	7 (0.13)
	SL _A	25 (0.45)
	SL _G	6 (0.11)
	L _A L _A	12 (0.22)
	L _A L _G	3 (0.05)
	L _G L _G	2 (0.04)
<i>ITGB3</i> (rs15908)	AA	18 (0.33)
	AC	30 (0.54)
	CC	7 (0.13)
<i>COMT</i> (Val158Met)	Val/Val	17 (0.31)
	Val/Met	29 (0.54)
	Met/Met	8 (0.15)
<i>DRD2</i> (-141C Ins/Del)	Ins/Ins	36 (0.65)
	Ins/Del	17 (0.31)
	Del/Del	2 (0.04)
<i>DRD4</i> (exon 3 VNTR) ^b	7R+	22 (0.40)
	7R-	33 (0.60)

487 ^a 4+: Individuals carrier 4 allele; 4-: Individuals non-carrier 4 allele

488 ^b7R+: Individuals carrier 7-repeat allele; 7R-: Individuals non-carrier 7-repeat allele

489 **Table 2.** *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* and *DRD4* genotypes and mean musicality score

Gene/Polymorphism	Genotype	Mean Musicality Score	Standard Error	p
AVPR1A/RS1	4/-	61.0	2.455	0.06
	Others ^a	54.6	2.195	
SLC6A4/ 5-HTTLPR	L _A /L _A	57.5	3.579	0.907
	Others ^b	57.0	1.891	
ITGB3/rs15908	A/A	54.0	2.907	0.2
	C/-	58.6	2.017	
COMT/Val158Met	Val/Val	60.4	2.959	0.211
	Met/-	55.8	2.003	
DRD2/-141C Ins/Del	Ins/Ins	57.5	2.065	0.724
	Del/-	56.2	2.843	
DRD4/ VNTR Exon 3	7R/-	57.9	2.642	0.704
	Others ^c	56.6	2.157	

490 ^a: Genotypes 2/3, 2/6, 2/10, 3/3, 3/5, 3/6, 3/7 and 3/8.

491 ^b: Genotypes S/- and L_G/-.

492 ^c: Genotypes 2/4, 3/4, 4/4, 4/5 and 4/6.

493

494

495

496

DISCUSSÃO GERAL

No presente estudo foi investigada a influência dos genes *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* e *DRD4* na característica de musicalidade em uma amostra de crianças de Porto Alegre/RS. Habilidades musicais tais como cantar, compor, dançar, criar, improvisar e tocar instrumentos, envolvem um conjunto de processos cognitivos e comportamentos sociais. Dessa forma, nossa hipótese foi que os genes analisados poderiam estar influenciando a característica de musicalidade, uma vez que estão associados a diferentes grupos de comportamento. Entretanto, nenhuma associação foi encontrada entre tais fatores genéticos e o fenótipo investigado.

Como descrito previamente, estudos anteriores demonstraram associação dos genes *AVPR1A*, *SLC6A4* e *COMT* com algumas características musicais, como dança (Bachner-Melman et al., 2005), memória musical (Granot et al., 2007), aptidão musical (Ukkola et al., 2009) e atividade de ouvir música (Ukkola-Vuoti et al., 2011). Entretanto, não foi encontrada correlação entre os genes *AVPR1A* e *SLC6A4* e cantores de coral (Morley et al., 2012). Embora tenham encontrado resultados diferentes, os estudos genéticos em habilidades musicais, incluindo a presente pesquisa, não se contradizem. A existência de estudos que demonstram associações de genes a certas características musicais, mas não a outras, evidencia a complexidade dos fatores que envolvem tais fenótipos. Tais achados são complementares entre si e servem de base para estudos futuros que sigam na busca pelos genes que influenciam habilidades musicais.

Uma limitação apresentada em nosso estudo foi o pequeno tamanho da amostra, constituída por 55 crianças de duas escolas públicas de Porto Alegre. Um número maior de participantes permitiria uma melhor representação estatística. Outra dificuldade encontrada foi a homogeneidade musical dos participantes do estudo. Embora os estudantes tenham apresentado diferentes pontuações nas avaliações musicais, a maioria deles se manteve ao redor da média. A participação de grupos de indivíduos com diferenças mais marcantes em habilidades musicais poderia ter facilitado a análise.

Os seres humanos são uma espécie extremamente musical. Seja participando de atividades musicais, ou até mesmo simplesmente apreciando ouvir música, o ser humano possui dentro de si um desejo musical intrínseco (Mithen, 2009). Durante a evolução, a música desenvolveu um importante papel para a comunicação em todas as sociedades e

culturas existentes (Brigati et al., 2011). Antes da formação da linguagem falada, variações em ritmo, afinação e timbre, através da dança e do canto, foram essenciais como meios de comunicação, sendo, conseqüentemente, cruciais para sobrevivência e reprodução (Mithen, 2009). Dessa forma, a capacidade musical foi essencial para a sobrevivência no passado e foi herdada ao longo das gerações. O gosto por música está incorporado ao genoma humano, faz parte da sua biologia, não sendo influenciado meramente por questões culturais (Mithen, 2009).

As evidências de que os gostos e as habilidades musicais são intrínsecos do ser humano, indicando a influência de fatores genéticos na modulação dessas características, ressaltam a importância de se investigar as bases biológicas dos comportamentos relacionados à música. A elucidação dos genes e das vias biológicas que moldam essas características se torna necessária para o entendimento do papel desenvolvido pela genética ao longo da evolução.

O conceito de musicalidade abrange um conjunto completo de capacidades musicais que, muitas vezes, não são correlacionadas entre si, como tocar instrumentos, compor, improvisar e cantar (Levitin, 2012). Indivíduos hábeis em específicas características em música não necessariamente têm altos níveis de musicalidade. Assim, um grande cantor que não compõe ou um músico excepcional que é melhor em ritmo do que afinação, poderiam apresentar baixas pontuações em musicalidade (Levitin, 2012). O conceito de musicalidade indica, portanto, a existência de capacidades em um amplo espectro de habilidades musicais.

No presente estudo, a característica de musicalidade foi investigada quanto a uma possível associação com fatores genéticos. Para avaliação desse fenótipo na nossa amostra, diferentes subdomínios foram analisados: fundamentos, andamento, ritmo, dinâmica, vocal, ouvido absoluto e relativo, criatividade e desenvolvimento de ideias musicais e acompanhamento. Dessa forma, a análise aqui realizada foi a cerca de habilidades musicais de uma forma abrangente, características específicas em música não foram consideradas; nosso objetivo foi investigar a influência genética na ampla característica de musicalidade.

Características musicais são influenciadas por uma série de fatores cognitivos e sociais, os quais incluem criatividade, inteligência, seriedade, determinação e vínculo social, indicando que genes associados a tais características devem, também, influenciar musicalidade (Levitin, 2012; Ukkola et al., 2009). Entretanto, além dos fatores genéticos,

componentes ambientais como as oportunidades oferecidas e o apoio familiar, também modulam o desenvolvimento de habilidades em música. Acredita-se que as bases genéticas associadas a características musicais necessitam ser estimuladas ambientalmente para poderem atuar (Levitin, 2012). Assim, indivíduos que possuam as variantes alélicas que determinam maior envolvimento em música apenas iriam desenvolver tais aptidões após terem acesso a instrumentos musicais, serem expostos a música e/ou receberem apoio interno e externo para isso. Portanto, os fatores que vão diferenciar as crianças quanto a sua capacidade musical são genéticos, como autoconfiança, coordenação motora, reflexo e determinação, e ambientais como ter o apoio de professores ou familiares, estímulo musical e acesso a instrumentos musicais (Levitin, 2012).

Dessa maneira, a caracterização dos componentes que estão envolvidos na formação musical de cada indivíduo se torna significativamente complexa. No presente estudo, a associação de genes com a característica de musicalidade foi estudada em crianças, as quais apresentam barreiras extras em estudos genéticos de características multifatoriais. Crianças podem ainda não ter desenvolvido suas habilidades musicais simplesmente porque não foram estimuladas para tal; ainda não tiveram contato com música para desencadear suas aptidões. Assim, o estudo relacionado à musicalidade em crianças se torna ainda mais complexo. O tempo para cada criança é relativo; alguns desenvolvem suas aptidões logo na infância, outros, só depois de anos. Portanto, a influência de fatores ambientais na infância é ainda mais marcante; crianças com a mesma idade podem apresentar níveis de habilidades muito diferenciados não somente pela influência genética em música, mas também por causa da sua criação e/ou seu desenvolvimento.

Os estudos genéticos relacionados a características musicais prometem benefícios tanto teóricos como práticos. A compreensão dos fatores envolvidos nas diferentes habilidades em música pode ser importante na educação musical através da identificação dos grandes potenciais de cada estudante, a fim de se estimular essas características (Levitin, 2012). Tais descobertas também poderiam beneficiar professores, que selecionariam métodos musicais mais eficientes e pessoais baseados nas bases genéticas e aptidões de cada estudante (Levitin, 2012). Há um grande interesse na identificação e na compreensão de como as características musicais estão correlacionados a genética, a comportamentos e a estruturas cerebrais. O melhor entendimento da conexão entre esses fatores permitiria a percepção de

como os aspectos musicais se correlacionam a outras habilidades cognitivas e comportamentais.

Portanto, a musicalidade envolve características emocionais, cognitivas e sociais, sendo influenciada por fatores genéticos e ambientais, o que dificulta a sua identificação. O presente estudo é a primeira investigação genética relacionada a características musicais no Brasil. Embora os genes que influenciam tais habilidades não sejam completamente entendidos, estudos genéticos nessa área estão crescendo, indicando boas perspectivas. Esperamos com esse trabalho apoiar os futuros estudos a cerca dessas características e, assim, contribuir para a melhor compreensão dos fatores genéticos associados à música.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilera, M., N. Barrantes-Vidal, B. Arias, J. Moya, H. Villa, M. I. Ibanez, M. A. Ruiperez, G. Ortet, and L. Fananas, 2008, Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, v. 147b, p. 898-902.
- Aleman, A., M. Swart, and S. van Rijn, 2008, Brain imaging, genetics and emotion: *Biol Psychol*, v. 79, p. 58-69.
- Arias-Carrion, O., and E. Poppel, 2007, Dopamine, learning, and reward-seeking behavior: *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, v. 67, p. 481-8.
- Bachner-Melman, R., C. Dina, A. H. Zohar, N. Constantini, E. Lerer, S. Hoch, S. Sella, L. Nemanov, I. Gritsenko, P. Lichtenberg, R. Granot, and R. P. Ebstein, 2005, AVPR1a and SLC6A4 gene polymorphisms are associated with creative dance performance: *PLoS Genet*, v. 1, p. e42.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., and M. H. van Ijzendoorn, 2011, Differential susceptibility to rearing environment depending on dopamine-related genes: new evidence and a meta-analysis: *Dev Psychopathol*, v. 23, p. 39-52.
- Brigati, C., M. C. Saccuman, B. Banelli, A. Di Vinci, I. Casciano, L. Borzi, A. Forlani, G. Allemanni, and M. Romani, 2011, Toward an epigenetic view of our musical mind: *Front Genet*, v. 2, p. 111.
- Coutinho, A. M., I. Sousa, M. Martins, C. Correia, T. Morgadinho, C. Bento, C. Marques, A. Ataide, T. S. Miguel, J. H. Moore, G. Oliveira, and A. M. Vicente, 2007, Evidence for epistasis between SLC6A4 and ITGB3 in autism etiology and in the determination of platelet serotonin levels: *Hum Genet*, v. 121, p. 243-56.
- Donaldson, Z. R., and L. J. Young, 2008, Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality: *Science*, v. 322, p. 900-4.
- Ebstein, R. P., S. Israel, S. H. Chew, S. Zhong, and A. Knafo, 2010, Genetics of human social behavior: *Neuron*, v. 65, p. 831-44.
- Eisenberg, D. T., J. Mackillop, M. Modi, J. Beauchemin, D. Dang, S. A. Lisman, J. K. Lum, and D. S. Wilson, 2007, Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study: *Behav Brain Funct*, v. 3, p. 2.
- Faraone, S. V., A. E. Doyle, E. Mick, and J. Biederman, 2001, Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: *Am J Psychiatry*, v. 158, p. 1052-7.
- Fink, S., L. Excoffier, and G. Heckel, 2007, High variability and non-neutral evolution of the mammalian avpr1a gene: *BMC Evol Biol*, v. 7, p. 176.

- Granot R, Frankel Y, Gritsenko V, Lerer E, Gritsenko I, et al. (2007) Provisional evidence that the arginine vasopressin 1a receptor gene is associated with musical memory. *Evolution and Human Behavior* 28: 313–318.
- Keltikangas-Jarvinen, L., and J. Salo, 2009, Dopamine and serotonin systems modify environmental effects on human behavior: a review: *Scand J Psychol*, v. 50, p. 574-82.
- Klein, T. A., J. Neumann, M. Reuter, J. Hennig, D. Y. von Cramon, and M. Ullsperger, 2007, Genetically determined differences in learning from errors: *Science*, v. 318, p. 1642-5.
- Kweon, Y. S., H. K. Lee, C. T. Lee, K. U. Lee, and C. U. Pae, 2005, Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics: *J Psychiatr Res*, v. 39, p. 371-6.
- Lee, S. H., B. H. Lee, J. S. Lee, Y. G. Chai, M. R. Choi, D. M. Han, H. Ji, G. H. Jang, H. E. Shin, and I. G. Choi, 2013, The Association of DRD2 -141C and ANKK1 TaqIA Polymorphisms with Alcohol Dependence in Korean Population Classified by the Lesch Typology: *Alcohol Alcohol*.
- Lencz, T., D. G. Robinson, K. Xu, J. Ekholm, S. Sevy, H. Gunduz-Bruce, M. G. Woerner, J. M. Kane, D. Goldman, and A. K. Malhotra, 2006, DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients: *Am J Psychiatry*, v. 163, p. 529-31.
- Levin, R., U. Heresco-Levy, R. Bachner-Melman, S. Israel, I. Shalev, and R. P. Ebstein, 2009, Association between arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) promoter region polymorphisms and prepulse inhibition: *Psychoneuroendocrinology*, v. 34, p. 901-8.
- Levitin, D. J., 2012, What does it mean to be musical?: *Neuron*, v. 73, p. 633-7.
- Li, W., Y. Yang, J. Lin, S. Wang, J. Zhao, G. Yang, X. Wang, M. Ding, H. Zhang, and L. Lv, 2013, Association of serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms with schizophrenia susceptibility and symptoms in a Chinese-Han population: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 44, p. 290-5.
- Ludwig, M., and G. Leng, 2006, Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours: *Nat Rev Neurosci*, v. 7, p. 126-36.
- Maher, B. S., M. L. Marazita, R. E. Ferrell, and M. M. Vanyukov, 2002, Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis: *Psychiatr Genet*, v. 12, p. 207-15.
- Mithen, S., 2009, The music instinct: the evolutionary basis of musicality: *Ann N Y Acad Sci*, v. 1169, p. 3-12.
- Morley, A. P., M. Narayanan, R. Mines, A. Molokhia, S. Baxter, G. Craig, C. M. Lewis, and I. Craig, 2012, AVPR1A and SLC6A4 polymorphisms in choral singers and non-musicians: a gene association study: *PLoS One*, v. 7, p. e31763.

- Naka, I., N. Nishida, and J. Ohashi, 2011, No evidence for strong recent positive selection favoring the 7 repeat allele of VNTR in the DRD4 gene: *PLoS One*, v. 6, p. e24410.
- Napolioni, V., F. Lombardi, R. Sacco, P. Curatolo, B. Manzi, R. Alessandrelli, R. Militerni, C. Bravaccio, C. Lenti, M. Saccani, C. Schneider, R. Melmed, T. Pascucci, S. Puglisi-Allegra, K. L. Reichelt, F. Rousseau, P. Lewin, and A. M. Persico, 2011, Family-based association study of ITGB3 in autism spectrum disorder and its endophenotypes: *Eur J Hum Genet*, v. 19, p. 353-9.
- Petersen, I. T., J. E. Bates, J. A. Goodnight, K. A. Dodge, J. E. Lansford, G. S. Pettit, S. J. Latendresse, and D. M. Dick, 2012, Interaction between serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events in adolescents' trajectories of anxious/depressed symptoms: *Dev Psychol*, v. 48, p. 1463-75.
- Pritchard, A. L., L. Ratcliffe, E. Sorour, S. Haque, R. Holder, P. Bentham, and C. L. Lendon, 2009, Investigation of dopamine receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease: *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 24, p. 1020-5.
- Reuter, M., S. Roth, K. Holve, and J. Hennig, 2006, Identification of first candidate genes for creativity: a pilot study: *Brain Res*, v. 1069, p. 190-7.
- Schindler, K. M., M. T. Pato, A. Dourado, A. Macedo, M. H. Azevedo, J. L. Kennedy, and C. N. Pato, 2002, Association and linkage disequilibrium between a functional polymorphism of the dopamine-2 receptor gene and schizophrenia in a genetically homogeneous Portuguese population: *Mol Psychiatry*, v. 7, p. 1002-5.
- Shaw, P., 2007, Intelligence and the developing human brain: *Bioessays*, v. 29, p. 962-73.
- Skuse, D. H., and L. Gallagher, 2011, Genetic influences on social cognition: *Pediatr Res*, v. 69, p. 85r-91r.
- Tunbridge, E. M., P. J. Harrison, and D. R. Weinberger, 2006, Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond: *Biol Psychiatry*, v. 60, p. 141-51.
- Ukkola, L. T., P. Onkamo, P. Raijas, K. Karma, and I. Järvelä, 2009, Musical aptitude is associated with AVPR1A-haplotypes: *PLoS One*, v. 4, p. e5534.
- Ukkola-Vuoti, L., J. Oikkonen, P. Onkamo, K. Karma, P. Raijas, and I. Jarvela, 2011, Association of the arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) haplotypes with listening to music: *J Hum Genet*, v. 56, p. 324-9.
- Veenema, A. H., and I. D. Neumann, 2008, Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours: *Prog Brain Res*, v. 170, p. 261-76.
- Wang, Y., J. Li, C. Chen, B. Zhu, R. K. Moysis, X. Lei, H. Li, Q. Liu, D. Xiu, B. Liu, W. Chen, G. Xue, and Q. Dong, 2013, COMT rs4680 Met is not always the 'smart allele': Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese: *Genes Brain Behav*, v. 12, p. 323-9.

- Weiss, L. A., C. Ober, and E. H. Cook, Jr., 2006, ITGB3 shows genetic and expression interaction with SLC6A4: *Hum Genet*, v. 120, p. 93-100.
- Ye, H., J. Liu, and J. Y. Wu, 2010, Cell adhesion molecules and their involvement in autism spectrum disorder: *Neurosignals*, v. 18, p. 62-71.
- Zalsman, G., Y. Y. Huang, M. A. Oquendo, A. K. Burke, X. Z. Hu, D. A. Brent, S. P. Ellis, D. Goldman, and J. J. Mann, 2006, Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression: *Am J Psychiatry*, v. 163, p. 1588-93.