



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Associação entre os genes dopaminérgicos DRD2 e DRD4 e dimensões de temperamento em adultos com TDAH
Autor	DJENIFER KAPPEL
Orientador	CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) – caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade – manifesta-se ainda na infância e frequentemente persiste na idade adulta. Apesar da herdabilidade do TDAH ser estimada em torno de 80%, a identificação de fatores genéticos específicos consistentemente associados ao seu desenvolvimento tem sido de grande dificuldade. A forte heterogeneidade clínica apresentada pelos pacientes com TDAH pode estar contribuindo para tal dificuldade. Desta forma, o estudo de possíveis endofenótipos, como características de personalidade por exemplo, pode facilitar na identificação de tais polimorfismos. Os genes que codificam os receptores de dopamina D2 (*DRD2*) e D4 (*DRD4*) estão entre os mais investigados na psiquiatria, apresentando resultados controversos quanto aos seus papéis no TDAH e em dimensões de temperamento. Estudos experimentais demonstraram que tais receptores dopaminérgicos podem formar heterômeros e que este processo é influenciado pelas diferentes combinações das isoformas de D2 e D4, as quais são relacionadas a polimorfismos específicos dos respectivos genes. A partir destas evidências, o nosso grupo identificou efeitos epistáticos significativos da interação entre tais variantes genéticas de *DRD2* e *DRD4* na susceptibilidade ao alcoolismo em duas amostras independentes de adultos (indivíduos com e sem TDAH), bem como no desenvolvimento do Transtorno de Conduta em crianças/adolescentes com TDAH. Ambos transtornos são bastante frequentes em indivíduos com TDAH e, além de compartilharem alguns sintomas similares, há evidências de que compartilhem uma base genética comum tanto com o TDAH quanto com dimensões de temperamento. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo verificar se a interação entre *DRD2* e *DRD4* está também associada à dimensões de temperamento em adultos com TDAH, o que poderia indicar uma possível via pela qual esses genes dopaminérgicos influenciam a manifestação de diferentes transtornos psiquiátricos. A amostra analisada compreende 501 indivíduos eurodescendentes adultos com TDAH. O Inventário de Temperamento e Caráter (TCI) foi utilizado para avaliar quatro dimensões de temperamento: Busca por Novidades (BN), Evitação de Dano (ED), Dependência de Recompensa (DR) e Persistência (P). A genotipagem do polimorfismo rs2283265 (G/T) do *DRD2* foi realizada via PCR em tempo real e a do polimorfismo de número variável de repetições em tandem (VNTR) de 48pb do *DRD4* foi realizada por PCR tradicional seguido de eletroforese em gel de agarose. Modelos Lineares Gerais foram utilizados para avaliar o efeito individual destes polimorfismos, bem como da interação *DRD2/DRD4*, nas quatro dimensões de temperamento. A variável sexo foi incluída como covariável no modelo quando esta esteve associada tanto com os fatores (polimorfismos) quanto a cada variável dependente com $P < 0.020$. Nossos resultados sugerem que o alelo T do rs2283265 do *DRD2* está associado com maiores escores de ED ($P = 0.002$) e menores de P ($P = 0.001$). Nós também replicamos achados da literatura a respeito da associação da variante de 7R do *DRD4* com maior BN ($P = 0.033$). Além disso, observamos também efeito da interação entre *DRD2/DRD4* na dimensão de DR ($P = 0.009$). Estes resultados estão de acordo com relatos prévios implicando genes do sistema dopaminérgico na modulação do temperamento em indivíduos normais, expandindo tais achados para amostras de adultos com TDAH. Interessantemente, a associação da interação *DRD2/DRD4* com DR, dimensão implicada fortemente nos Transtornos por Uso de Substâncias, reforça nossa hipótese de que dimensões de temperamento possam estar influenciando nos achados prévios de associação de *DRD2/DRD4* com o alcoolismo e com o Transtorno de Conduta.