

Lima, LL<sup>1\*</sup>; Kortmann, GL<sup>1</sup>; Contini, V<sup>1</sup>; Marques, FZC<sup>2</sup>; Grevet, EH<sup>2</sup>; Silva, KL<sup>2</sup>; Karam, RG<sup>2</sup>; Vitola, ES<sup>2</sup>; Belmonte-de-Abreu, PS<sup>2</sup>; Bau, CHD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Ambulatório de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

\* leandroaldelima@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O gene do transportador da serotonina (5-HTT) tem sido associado a diversos fenótipos comportamentais e transtornos psiquiátricos, tais como distúrbios de humor, ansiedade, comportamento obsessivo-compulsivo e abuso de substâncias. Em sua região promotora (5-HTTLPR) o gene apresenta um polimorfismo do tipo inserção/deleção (ins/del) com um alelo longo (L) de 524pb e um curto (S) de 484pb. Posteriormente, foi descrito um SNP (rs25531), sobreposto ao 5-HTTLPR, consistindo em uma transição A→G na primeira das duas repetições (20-23pb) extras no alelo L, tornando o 5-HTTLPR funcionalmente trialélico (LA, LG e S). Estudos de funcionalidade sugerem que o alelo LA seria mais expresso que os alelos LG e S, que apresentam expressão quase equivalente. Um estudo prévio do nosso grupo não observou associação entre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a ins/del no 5-HTTLPR. No entanto, haveria a possibilidade de que a falta da análise do SNP tivesse gerado um resultado falso negativo. O presente estudo tem como objetivo realizar uma nova análise entre o 5-HTTLPR e o TDAH em adultos, considerando uma amostra ampliada e a genotipagem do SNP rs25531.

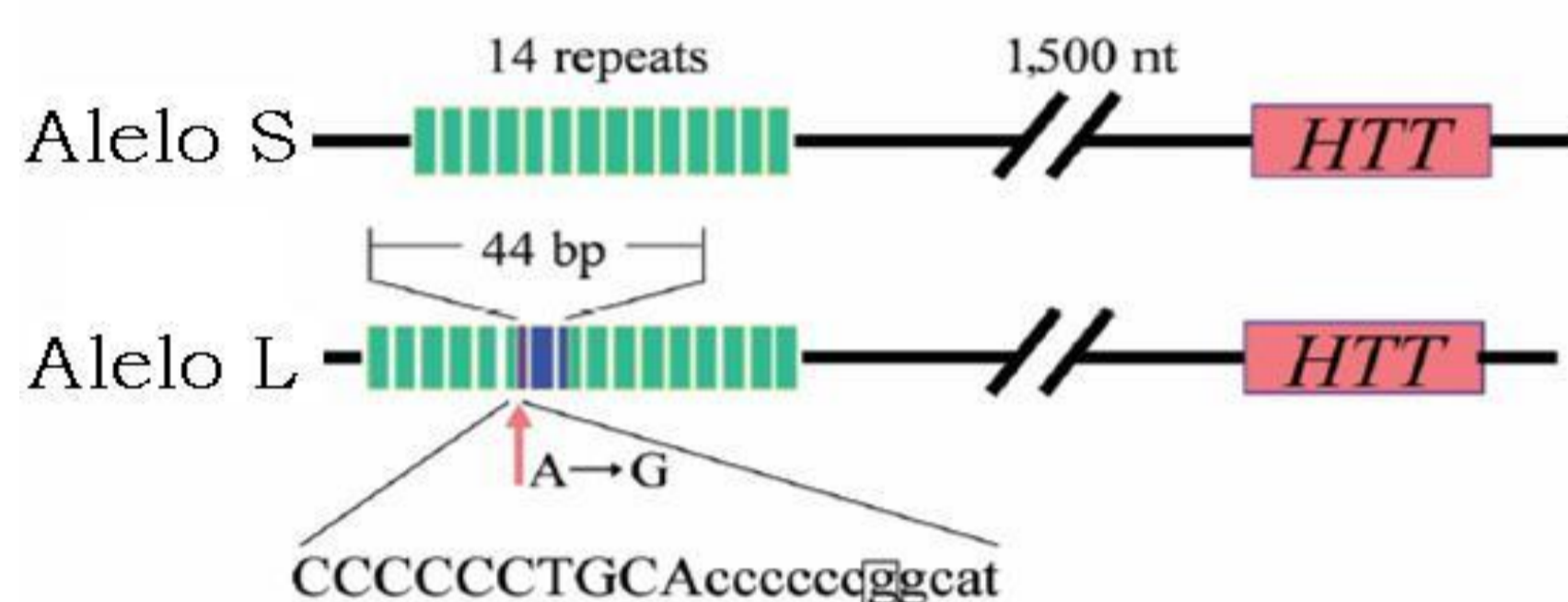
Um exemplo do resultado das genotipagens pode ser verificado observando-se a Figura 2. A análise estatística para comparação das frequências alélicas e genotípicas entre casos e controles foi realizada através do teste do qui-quadrado.

## RESULTADOS

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas frequências alélicas e genotípicas entre pacientes e controles ( $\chi^2 = 0,99$ ,  $p = 0,61$ ;  $\chi^2 = 2,84$ ,  $p = 0,82$ , respectivamente). As frequências alélicas e genotípicas podem ser visualizadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo 5-HTTLPR em pacientes com TDAH e controles.

5-HTTLPR	PACIENTES (N=426)	CONTROLES (N=335)
Genótipos	N(%)	N(%)
SS	79 (18.5)	55 (16,4)
SLA	204(47.9)	157 (46,9)
SLG	28 (6.6)	25 (7,5)
LALA	93 (21.8)	77 (23,0)
LALG	21 (4,9)	21 (6,1)
LGLG	1(0,2)	0 (0)
Alelos		
S	390 (46)	292 (44)
LA	411 (48)	332 (50)
LG	51 (0.6)	46 (0.6)



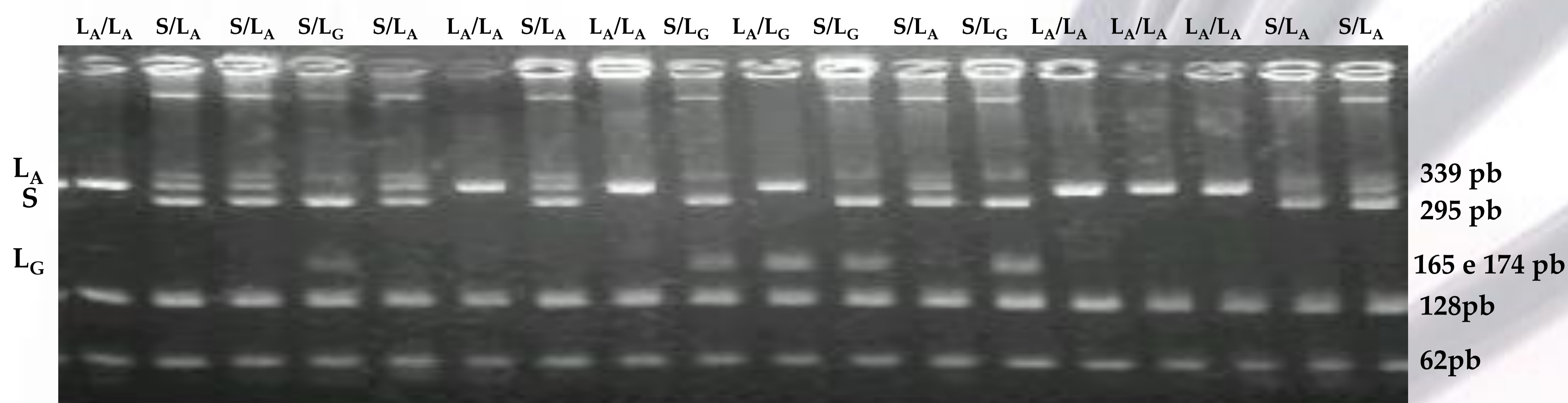
**Figura 1.** Esquema dos alelos 5-HTTLPR., mostrando a substituição de base única (A→G) no sexto nucleotídeo dentro da primeira das duas repetições (20-23pb) extras no alelo L (Adaptado de Hu e cols. 2006).

## MATERIAL E MÉTODOS

O grupo dos casos é composto por 426 adultos com TDAH, diagnosticados segundo critérios do DSM-IV, provenientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O grupo controle é constituído por 335 doadores de sangue. O DNA foi extraído de sangue periférico pelo método de salting out e amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Para analisar o VNTR realizou-se eletroforese dos produtos de PCR em gel de agarose 3%, corado com brometo de etídio. A genotipagem do SNP rs25531 foi realizada através da digestão com a enzima de restrição MspI.

## DISCUSSÃO

O aumento do tamanho amostral não modificou os resultados previamente observados no que diz respeito à falta de associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e o TDAH em adultos. A análise preliminar do SNP rs25531 feita para os 426 casos e 335 controles também não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Nossos resultados preliminares indicam que os polimorfismos presentes no 5-HTTLPR não possuem um papel relevante na predisposição ao TDAH em adultos. Tais resultados apresentam-se consistentes com os encontrados na literatura até o presente momento. No entanto, a genotipagem do grupo controle ainda está em andamento. A perspectiva é de que ocorra a inclusão de pelo menos mais 200 indivíduos neste grupo.



**Figura 2.** Padrão de bandas dos genótipos do 5-HTTLPR. A clivagem do alelo LG resulta em dois fragmentos de DNA de 165 e 174 pb, visualizados como uma banda única no gel. Os alelos S e LA contêm, respectivamente, 295pb e 339pb. Os fragmentos de 62pb e 128 pb são comuns a todos os genótipos.