

AVALIAÇÃO DE ESCORES DE RISCO POLIGÊNICO TREINADOS EM HABILIDADES COGNITIVAS NO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA (QI) DURANTE A INFÂNCIA: DADOS DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 2004 (PELOTAS-BRASIL)

KAREN Y. SÁNCHEZ-LUQUEZ¹, MARINA XAVIER CARPENA¹, SIMONE M. KARAM², ALICIA MATIJASEVICH³, INÁ S SANTOS¹, LUCIANA TOVO-RODRIGUES¹

¹*Universidade Federal de Pelotas – ksanchezluquez@gmail.com*

¹*Universidade Federal de Pelotas – marinacarpena_@hotmail.com*

² *Universidade Federal do Rio Grande - karam.simone@gmail.com*

¹*Universidade Federal de Pelotas – inasantos.epi@gmail.com*

³*Universidade de São Paulo - alicia.matijasevich@usp.br*

¹*Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A inteligência - a capacidade de aprender, raciocinar e resolver problemas - está na vanguarda da pesquisa genética comportamental. (DEARY; SPINATH; BATES, 2006; GOTTFREDSON, 1997). Usualmente, a inteligência geral é avaliada como um coeficiente (QI), que pode avaliar diversas habilidades cognitivas, usando diferentes instrumentos, adequados a cada faixa etária (BOUCHARD; BRODY; LOEHLIN, 1996). Sabe-se que tanto fatores ambientais como genéticos são importantes para a formação da inteligência. Estudos moleculares e de associação ampla do genoma (GWAS), conduzidos majoritariamente em adultos de ancestralidade europeia, mostraram que a inteligência geral é uma característica altamente poligênica, com contribuição de milhares de variantes genéticas de pequeno efeito, com destaque para genes com funções neuronais, incluindo função sináptica e plasticidade, interações celulares e metabolismo energético (LEE et al., 2018; SAVAGE et al., 2018). Dada a característica multifatorial do QI, escores poligênicos (PGS) são úteis por agregarem pequenos efeitos para a predição de traços em amostras independentes. Escore poligênico para inteligência, desempenho cognitivo, bem como escore de desempenho educacional explicam uma considerável porcentagem de variação na inteligência geral em adultos e crianças em idade escolar (GENÇ et al., 2021; LOUGHNAN et al., 2020). Entretanto, ainda existe muita discussão sobre sua interpretação e aplicabilidade em populações de diferentes contextos socioeconômicos, e outras faixas etárias (GENÇ et al., 2021). Identificar fatores genéticos associados a um complexo traço comportamental contínuo, como a inteligência na infância, é relevante, uma vez que a inteligência geral é um dos melhores predores de resultados importantes da vida, incluindo sucesso educacional e profissional, assim como saúde mental e física (GOTTFREDSON; DEARY, 2004). Entretanto, o efeito de PGS com estimativas de estudos genômicos atuais no QI na primeira infância ainda é pouco explorado. Neste contexto, o objetivo foi investigar a associação entre diferentes PGS para habilidades cognitivas e QI em crianças participantes do estudo Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, aos 4 e 6 anos de idade.

2. METODOLOGIA

Utilizaram-se dados dos participantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas (RS, Brasil) de 2004 (N=4.231) (BARROS et al., 2006; SANTOS et al., 2014). O desfecho do estudo foi o QI, foram avaliados domínios de inteligência verbal e não verbal, por psicólogas treinadas. O QI aos 4 anos de idade foi obtido pela Escala de Inteligência Pré-escolar e Primária Wechsler (WPPSI) (WECHSLER, 1983),

aplicada no domicílio da criança. Aos 6 anos, o QI foi avaliado pela escala Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC – III) (WECHSLER, 1992), aplicada na clínica de pesquisas da Coorte. As amostras de DNA genômico, que foi extraído de amostras de saliva (Oragene GenotekVR - kit 250) coletadas aos 6 anos de idade; foram genotipadas usando o microarranjo Infinium Global Screening Array v.2 (Illumina). Foram avaliados, como exposição, três PGSs, construídos pela soma dos efeitos dos alelos de efeito, ponderando por seus efeitos nos GWASs mais recentes e disponíveis na literatura, por meio do programa PRSice 2.0 (CHOI; O'REILLY, 2019). O escore poligênico referente à inteligência (QI-PGS), foi criado usando dados GWAS de um meta-análise de 14 coortes de base populacional independentes, de ascendência europeia, em que a inteligência foi avaliada como QI ($N=269.867$ indivíduos, majoritariamente adultos) (SAVAGE et al., 2018). O PGS para desempenho cognitivo (CP-PGS) foi obtido usando dados de GWAS medindo a pontuação em um teste de cognição verbal ($N=257.841$ indivíduos adultos descendentes de europeus) (LEE et al., 2018). Por fim, o terceiro escore testado foi o de desempenho escolar (EA-PGS), criado com ponderações de GWAS que avaliou como desfecho o número de anos de escolaridade concluídos ($N= 766.345$ indivíduos adultos descendentes de europeus) (LEE et al., 2018). Aplicou-se um valor limiar de p (PT) de 1, para a inclusão de SNPs no cálculo dos PGS. A variável de QI teve distribuição normal, sendo utilizado o valor original, na forma contínua, como desfecho. A associação entre o QI e os PGS foi avaliada por modelos de regressão linear multivariada, usando-se como variáveis de ajuste o sexo e os dez primeiros componentes principais, para lidar com o viés de estratificação populacional. As associações foram apresentadas usando-se o valor do coeficiente Beta e seu intervalo de confiança de 95%, sendo consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. O poder preditivo do PGS derivado do GWAS foi medido pela estatística " ΔR^2 ", calculado como a diferença em R^2 entre o modelo completo e o modelo nulo (LEE et al., 2018).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 4.231 nascidos vivos de 2004, 3.230 (76,3%) foram avaliados para QI aos 4 e 6 anos e tinham dados genéticos, sendo incluídos nas análises. Em média, o QI aos 4 anos foi de 100,00 pontos, com desvio padrão de 16,15; e, aos 6 anos, de 78,68, com desvio padrão de 15,95 pontos. Os meninos corresponderam a 51,0% da amostra. A Tabela 1 apresenta os resultados de associação entre os escores poligênicos construídos e as variáveis de QI avaliado aos 4 e aos 6 anos de idade. O escore para inteligência (IQ-PGS) associou-se positivamente ao QI aos 4 anos ($\Delta R^2= 0,65\%$; $\beta=1,03$) e aos 6 anos ($\Delta R^2= 0,68\%$; $\beta=1,05$). Destes resultados, infere-se que o aumento de um alelo associado para o IQ-PGS aumenta o QI, em média, pelo menos em 1 ponto no escore aos 4 anos, e também aos 6 anos. Também, foi observada associação positiva entre o escore de anos de escolaridade (EA-PGS) e QI; tendo maior efeito e maior poder preditivo aos 6, comparado aos 4 anos. Por outro lado, a magnitude da associação entre o escore de desempenho cognitivo (CP-PGS), apesar de positiva, resultou em ausência de associação estatisticamente significante com o QI aos 4 e 6 anos.

Tabela 1. Resultados da regressão linear ajustada para a associação entre IQ-PGS/CP-PGS/EA-PGS e QI aos 4 e 6 anos de idade ($N=3.230$). Coorte de Nascimento de Pelotas de 2004.

PGS	ΔR^2	P valor	Coeficiente β	Intervalo de confiança de 95%	Número de variantes genéticas no PGC
QI aos 4 anos					



IQ-PGS	0,00647	1,47E-06	1,03	0,61 - 1,45	174725
EA-PGS	0,00256	2,51E-03	0,25	0,09 - 0,41	383260
CP-PGS	0,00008	5,96E-01	0,03	-0,07 - 0,13	384081
QI aos 6 anos					
IQ-PGS	0,00688	4,70E-07	1,05	0,64 - 1,46	174725
EA-PGS	0,00708	3,21E-07	0,41	0,25 - 0,57	383260
CP-PGS	0,00038	2,38E-01	0,06	-0,04 - 0,02	384081

IQ-PGS, CP-PGS e EA-PGS têm sido associados a uma ampla variedade de características, incluindo o desenvolvimento do curso de vida, desempenho educacional, índice de massa corporal, bem como com saúde mental e problemas comportamentais em crianças (BELSKY et al., 2016; JANSEN et al., 2018; KRAPOHL et al., 2018). Neste estudo, observou-se que os IQ-PGS e EA-PGS tiveram poder de predição para QI na infância, sugerindo que alguns dos componentes genéticos associados à Inteligência geral e ao desempenho escolar de adultos podem contribuir para o QI de crianças. Resultados semelhantes entre um PGS para QI e habilidades cognitivas foram observados em crianças de 9-11 anos, em estudo anterior (LOUGHNAN et al., 2020). Por outro lado CP-PGS, não mostrou associação em nossa amostra. É possível que este escore marque especificamente habilidades cognitivas verbais, incluindo conhecimento quantitativo. Sabendo-se que as habilidades cognitivas adquiridas são mais influenciadas pelo ambiente e entorno cultural, é possível que tenha pouco efeito no QI nas idades avaliadas. Entre as limitações do atual estudo, pode-se citar a impossibilidade de avaliar as pontuações obtidas para os subdomínios do QI, o que torna difícil estabelecer comparações mais precisas do poder preditivo entre as pontuações poligênicas dentro da inteligência geral. Como fortalezas do estudo, encontram-se as escalas usadas, as quais são os testes de inteligência mais amplamente empregados e recomendados para aplicação em grande escala, em estudos populacionais. Este é um dos poucos estudos de coorte de base populacional de países de baixa e média renda, o que torna este trabalho pioneiro na área.

4. CONCLUSÕES

O estudo confirma o potencial efeito poligênico de variantes associadas a fenótipos de inteligência, em uma amostra de crianças brasileiras. Nossos resultados contribuem para ampliar o conhecimento sobre os caminhos funcionais entre o genótipo e o fenótipo e o desenvolvimento cognitivo na primeira infância, em países de baixa e média renda, com ampla desigualdade social. Estas descobertas são particularmente importantes, pois sugerem que biomarcadores de estágios de desenvolvimento na idade adulta poderiam ser preditos ainda na primeira infância.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, A. J. D. et al. Coorte de nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 3, p. 402–413, jun. 2006.

BELSKY, D. W. et al. The Genetics of Success: How Single-Nucleotide Polymorphisms Associated With Educational Attainment Relate to Life-Course Development. *Psychological Science*, v. 27, n. 7, p. 957–972, jul. 2016.

BOUCHARD, T.; BRODY, N.; LOEHLIN, J. Intelligence: Knowns and unknowns. *American Psychologist*, 1 jan. 1996.



- CHOI, S. W.; O'REILLY, P. F. PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data. **GigaScience**, v. 8, n. 7, p. giz082, 1 jul. 2019.
- DAS, S. et al. Next-generation genotype imputation service and methods. **Nature Genetics**, v. 48, n. 10, p. 1284–1287, out. 2016.
- GENÇ, E. et al. Polygenic Scores for Cognitive Abilities and Their Association with Different Aspects of General Intelligence-A Deep Phenotyping Approach. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 8, p. 4145–4156, ago. 2021.
- GOTTFREDSON, L. Mainstream science on intelligence: An editorial with 52 signatories, history, and bibliography. 1997.
- GOTTFREDSON, L.; DEARY, I. Intelligence Predicts Health and Longevity, but Why? 2004.
- JANSEN, P. R. et al. Polygenic scores for schizophrenia and educational attainment are associated with behavioural problems in early childhood in the general population. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, v. 59, n. 1, p. 39–47, jan. 2018.
- KRAPOHL, E. et al. Multi-polygenic score approach to trait prediction. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 1368–1374, maio 2018.
- LEE, J. J. et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. **Nature Genetics**, v. 50, n. 8, p. 1112–1121, 23 jul. 2018.
- LOUGHNAN, R. J. et al. **Polygenic Score of Intelligence is More Predictive of Crystallized than Fluid Performance Among Children**. bioRxiv, , 14 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/637512v2>>. Acesso em: 13 jul. 2022
- SANTOS, I. et al. Cohort Profile Update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. **International journal of epidemiology**, v. 43, 25 jul. 2014.
- SAVAGE, J. E. et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. **Nature Genetics**, v. 50, n. 7, p. 912–919, jul. 2018.
- WECHSLER, D. **Teste de inteligencia para preescolares (WPPSI). Translated and Adapted by Permission. Copyright 1963,1967 by the Psychological Corporation. New York, N.Y. USA..**
- WECHSLER, D. **Wechsler Intelligence Scale for Children. San Antonio TX, Psychological Corp., Harcourt Bace 1992.** Third edition ed. [s.l: s.n.].