

ANÁLISE IN SILICO DE POLIMORFISMOS DO GENE SORCS3 ASSOCIADOS AO TDAH

JOSIVAL ALVES DE OLIVEIRA FILHO¹; ALANA DA SILVA CRIZEL²; MURILO ROCHA DE AVILA³; KRISTIAN DA SILVA DOS SANTOS⁴; GABRIELE CORDENONZI GHISLENI⁵ CLARISSA RIBEIRO BASTOS⁶

¹Universidade católica de Pelotas – josival.filho@sou.ucpel.com.br

²Universidade católica de Pelotas – alana.crizel@sou.ucpel.edu.br

³Universidade católica de Pelotas – murilo.avila@sou.ucpel.edu.br

⁴Universidade católica de Pelotas – kristian.santos@sou.ucpel.edu.br

⁵Universidade católica de Pelotas – gabriele.ghisleni@ucpel.edu.br

⁶Universidade católica de Pelotas – clarissa.bastos@ucpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno multifatorial do neurodesenvolvimento, e um importante tema de saúde pública, pois afeta todas as idades, e compromete demandas sociais, ocasionando fracassos recorrentes em vários aspectos da vida (PALMINI, 2024). É caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade atípicas e prejudiciais ao desenvolvimento (PASSOS et al., 2023). A prevalência global do TDAH é estimada em aproximadamente 7,2% da população (RIBEIRO et al., 2024).

Segundo o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 5ed (DSM-5), o diagnóstico de TDAH requer a presença de seis ou mais sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade (cinco ou mais em indivíduos com 17 anos ou mais), persistentes por pelo menos seis meses, com início antes dos 12 anos, presentes em dois ou mais contextos (como casa e escola) e causando prejuízo claro no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional, não sendo melhor explicados por outro transtorno mental.

A etiologia do TDAH é complexa, e estudos mostram que 74% pode estar atrelado a fatores hereditários (FARAONE et al., 2019). O SORCS3 é um dos genes associados ao TDAH que surgiu dos estudos de associação ampla do genoma (GWAS) (DEMONTIS et al., 2023). Ele codifica uma proteína transmembrana do receptor tipo 1, pertencente à família dos receptores de classificação de proteínas vacuolares 10. Esses receptores controlam o tráfego intracelular de proteínas-alvo em neurônios (HERMEY, 2009), com um papel importante na transdução de sinal neuronal e na regulação da inibição sináptica.

Com base nisso, SORCS3 parece ser um alvo biológico importante para a compreensão da etiologia do TDAH. Por isso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise *in silico* dos principais polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene SORCS3, previamente associados ao TDAH.

2. METODOLOGIA

Os polimorfismos no gene SORCS3 associados ao TDAH foram selecionados a partir de uma investigação no Catálogo NHGRI-EBI de estudos de associação ampla do genoma humano (GWAS Catalog), um projeto colaborativo entre o Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano (NHGRI) e o Instituto Europeu de

Bioinformática (EMBL-EBI), que fornece um banco de dados consistente de associações entre polimorfismos e diferentes fenótipos (BUNIELLO et al., 2019). Após a seleção dos polimorfismos, buscamos compreender o possível mecanismo funcional das variantes encontradas utilizando a base de dados RegulomeDB v2.1, que atribui um escore integrativo com base em múltiplos dados funcionais. Esse escore considera evidências como variantes associadas à expressão gênica (expression quantitative trait loci — eQTL), acessibilidade à cromatina (chromatin accessibility quantitative trait loci — caQTL), ligação a fatores de transcrição e motivos correspondentes. De forma geral, quanto mais evidências disponíveis, maior a probabilidade de a variante ser funcional, sendo atribuída uma pontuação (1a= maior evidência funcional; 7 = menor evidência funcional). As frequências alélicas e o alelo de referência (selvagem) foram obtidos a partir do projeto 1000 Genomes. Para as variantes identificadas como eQTL, o alelo de efeito foi avaliado no conjunto de dados do Portal de Expressão Genótipo-Tecido (GTEx v7), utilizado para examinar os efeitos dos polimorfismos sobre a expressão de mRNA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 17 SNPs no gene *SORCS3* associados ao TDAH no Catálogo GWAS. Do conjunto dos SNPs analisados, 13 (aproximadamente 76,5%) apresentaram associação com padrão alterado da expressão gênica na glândula pituitária, órgão intimamente relacionado ao cérebro, particularmente ao hipotálamo, e que desempenha papel central na homeostase e no desenvolvimento. A associação dos SNPs do *SORCS3* com a glândula pituitária indica que variações nesse gene podem influenciar a interação entre o Sistema Nervoso Central e o Sistema Endócrino. Tal interação neuroendócrina é fundamental para a regulação do humor, do estresse, do metabolismo e do comportamento, funções frequentemente comprometidas em transtornos como TDAH, transtorno bipolar, esquizofrenia e depressão maior, todos associados aos polimorfismos do *SORCS3* (KAMRAN et al 2023). Além disso, vários estudos sugerem que o TDAH está associado à desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), envolvido na resposta ao estresse, e a alterações neuroanatômicas, como a redução do volume em certas regiões cerebrais (BANDEIRA 2019).

Os SNPs identificados apresentaram classificações variadas no RegulomeDB. Para visualização, apresentamos na tabela 1 apenas os oito SNPs com maior evidência funcional (pontuações de 1b a 1f), enquanto as variantes com pontuação superior não foram incluídas. Dentre essas oito, destacamos o SNP rs3896224 (A→G) devido ao seu maior potencial regulatório (1b). Essa pontuação indica que o SNP apresenta evidências funcionais por influenciar a expressão gênica (eQTL) e acessibilidade da cromatina (caQT) na região em que está localizado. Além disso, ele está inserido em uma sequência consenso reconhecida por fatores de transcrição, e evidências adicionais sugerem ligação efetiva de proteínas regulatórias nesse sítio, reforçando o seu potencial papel na modulação da expressão gênica.

O SNP rs3896224 é uma variante intrônica relativamente comum na população. A análise no GTEx revelou que o alelo A está associado a uma redução da expressão do gene na glândula pituitária. Esse alelo também já foi associado a desfechos negativos no desempenho cognitivo e na inteligência, além de estar associado a maior vulnerabilidade a maus-tratos na infância (SAVEG et al., 2018; LEE et al., 2018 e WARRIER et al., 2021), condições frequentemente observadas

em indivíduos com TDAH. Esses dados reforçam a importância do gene *SORCS3* e do SNP rs3896224 como potenciais moduladores da suscetibilidade ao transtorno.

Tabela 1. Características funcionais e genômicas dos SNPs associadas ao TDAH no gene *SORCS3*

ID da variante	Regulome	Tipo de variante	Alteração alélica	MAF	Tecido (GTEx)
rs3896224	1b	Intrônica	A/G	40%	Pituitária
rs11596214	1f	Intrônica	G/A	39%	Pituitária
rs6584649	1f	Intrônica	G/T	27%	Adrenal/Pituitária
rs11596241	1f	Intrônica	G/A	8%	Pituitária
rs2496022	1f	Intrônica	T/C	25%	Pituitária
rs1565423	1f	Intrônica	C/A	19%	-
rs11192230	1f	Intrônica	A/T	31%	Adrenal
rs9787523	1f	Intrônica	T/C	39%	Pituitária

Classificações menores e próximas de 1a indicam maior probabilidade de função regulatória. A coluna do GTEx foi preenchida quando o SNP estava associado a alterações na expressão em tecidos neuroendócrinos. MAF= Frequência alélica menor.

4. CONCLUSÕES

O TDAH é um transtorno de neurodesenvolvimento complexo, com impacto significativo na vida social, acadêmica e ocupacional dos indivíduos. A análise *in silico* dos SNPs do gene *SORCS3* evidencia que variantes genéticas, como o rs3896224, podem influenciar funções neuroendócrinas essenciais, envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a regulação do comportamento, humor e estresse. Em conjunto, esses achados apontam o gene *SORCS3* como um alvo de interesse para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos do TDAH, indicam alvos promissores para futuras investigações e reforçam a necessidade de estudos experimentais que validem as hipóteses geradas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANDEIRA, C.E. Efeitos do TDAH e de variantes genéticas do receptor de glicocorticoide sobre volumes cerebrais. 2019. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Porto Alegre, 2019.

BUNIELLO, A.; MACARTHUR, J.A.L.; CEREZO, M.; et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics. *Nucleic Acids Res.*, v. 8, n. 47, Cambridgeshire, 2019.

DEMONTIS, D.; WALTERS, G.B.; ATHANASIADIS, G.; et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains *Nat. Genet.*, Dinamarca, v. 55, n. 2, p. 198–208, 2023.

FARAONE, S.V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, Örebro, v. 24, n. 4, p. 562-575, 2018.

HERMEY, G. The Vps10p-domain receptor family. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, Berlin, v. 66, n. 16, p. 2677–2689, 2009.

KAMRAN, M.; LAIGHNEACH, A.; BIBI, F.; DONOHOE, G.; et al. Independent Associated SNPs at SORCS3 and Its Protein Interactors for Multiple Brain-Related Disorders and Traits. *Genes (Basel)*., Galway, v. 14, n. 2, p. 482, 2023.

LEE, J.J.; WEDOW, R.; OKBAY, A.; et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature Genetics*, Amsterdã, v. 50, n. 8, p. 1112-1121, 2018.

MENDES, M.; MOURÃO, I.S.S.; TOURINHO, É.F.; et al. TDAH: Transtorno e Déficit de Atenção e Hiperatividade. *Research, Society and Development*, Maranhão, v. 10, n. 16, e305101623653, 2021.

PALMINI, A. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos: uma abordagem multicamadas de um problema sério de desatenção ao futuro. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, Rio Grande do Sul, v. 82, n. 7, p. 1-12, 2024.

PASSOS, A. M. P.; SANTOS, T. V. C.; PARREIRA, F. M.; GROSSI, P. A. L.; et al.. Diagnóstico médico de transtorno e déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): lacunas e desafios. *Pensar Acadêmico*, Manhuaçu, v. 21, n. 4, p. 1309-1322, 2023.

RIBEIRO, A.D.B.; SILVA, G.T.R.; RODRIGUES; et al. Mapeando o TDAH no Brasil: prevalência e desigualdades por região, faixa etária e raça. *Revista Contemporânea*, Mato Grosso, v. 4, n. 7, 2024.

SAVEGE, J.E.; JANSEN, P.R.; STRINGER, S.; et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nature Genetics*, Amsterdã, v. 50, n. 7, p. 912-919, 2018.

TONG, Y.; CHEN, Y.J.; CUI, G.B. The genetic overlap and causal relationship between attention deficit hyperactivity disorder and obstructive sleep apnea: a large-scale genomewide cross-trait analysis. *BMC Psychiatry*, Beijing, v. 25, p. 454, 2025.

WARRIER, V.; KWONG, A.S.F.; LUO, M.; et al. Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach. *The Lancet Psychiatry*, Londres, v. 8, n. 5, p. 373-386, 2021.