

ANÁLISE *IN SILICO* DE POLIMORFISMOS DO GENE *MEF2C* E SUA ASSOCIAÇÃO COM O TDAH

MURILO ROCHA DE AVILA¹; CLARISSA RIBEIRO BASTOS²; ALANA DA SILVA CRIZEL³; JOSIVAL ALVES DE OLIVEIRA FILHO⁴; KRISTIAN DA SILVA DOS SANTOS⁵; GABRIELE CORDENONZI GHISLENI⁶.

¹Universidade católica de Pelotas – murilo.avila@sou.ucpel.edu.br

²Universidade católica de Pelotas – clarissa.bastos@ucpel.edu.br

³Universidade católica de Pelotas- alana.crizel@sou.ucpel.edu.br

⁴Universidade católica de Pelotas- Josival.filho@sou.ucpel.edu.br

⁵Universidade católica de Pelotas- kristian.santos@sou.ucpel.edu.br

⁶Universidade católica de Pelotas- gabriele.ghisleni@ucpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neuropsiquiátrico prevalente, associado a prejuízos significativos e sofrimento ao longo da vida. É marcado por prejuízos relacionados a períodos de atenção, no manejo dos impulsos e nível de atividade. O transtorno é complexo, heterogêneo, de natureza crônica e de etiologia multifatorial (DUARTE et al., 2021).

O TDAH afeta 5% das crianças e adolescentes e 2,5% dos adultos em todo o mundo (FARAONE et al., 2015). Décadas de pesquisa demonstram que os genes desempenham um papel vital na etiologia do TDAH, com herdabilidade estimada em 74%. Isso motivou a busca por genes de suscetibilidade ao transtorno (FARAONE et al., 2019). Com os avanços na área da genética e o surgimento dos estudos de associação ampla do genoma (GWAS) vários genes de risco para o TDAH foram identificados, e uma das associações robustas e replicáveis foi encontrada no gene do fator intensificador específico de miócitos 2C (MEF2C) (FU et al., 2022).

O gene MEF2C codifica um fator de transcrição expresso em neurônios excitatórios e inibitórios que tem um papel essencial para regular a expressão de múltiplos genes envolvidos no desenvolvimento do cérebro, na manutenção das sinapses e na diferenciação neuronal (WARD et al., 2024a). Esse fator de transcrição é expresso durante o desenvolvimento embrionário, e mantém seus níveis elevados até a idade adulta. Experimentos em animais demonstraram que o knockout condicional (cKO) do MEF2C está significativamente correlacionado com hiperatividade e comprometimento na aprendizagem e na memória (HARRINGTON et al., 2020, ADACHI et al., 2016).

Embora o gene MEF2C seja apontado como relevante para o TDAH, ainda são escassos os estudos que investigam o impacto de seus polimorfismos em humanos. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise *in silico* dos principais polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene MEF2C previamente associados ao TDAH, visando identificar potenciais fatores de risco para o transtorno.

2. METODOLOGIA

Todos os SNPs mapeados no gene MEF2C e previamente associados ao TDAH foram selecionados a partir de uma investigação no Catálogo NHGRI-EBI de estudos de associação genômica ampla (GWAS Catalog), uma iniciativa conjunta entre o Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano (NHGRI) e o Instituto Europeu de Bioinformática (EMBL-EBI). Esse catálogo oferece uma base de dados robusta com informações sobre associações entre variantes genéticas e diversos fenótipos, incluindo o TDAH. Após a identificação dos SNPs, foi realizada uma investigação funcional das variantes utilizando o RegulomeDB v2.1, uma plataforma que atribui uma pontuação integrativa com base em diferentes tipos de evidências biológicas. Entre os critérios considerados estão: associação com expressão gênica (expression quantitative trait loci — eQTL), acessibilidade da cromatina (chromatin accessibility quantitative trait loci — caQTL), ligação a fatores de transcrição e motivos correspondentes. Em geral, quanto maior o número de evidências reunidas, maior a chance de a variante apresentar função biológica relevante, sendo atribuída uma pontuação proporcional (1a = evidência funcional mais forte; 7 = evidência mais fraca). Para as variantes classificadas como eQTL, o alelo de efeito foi analisado com base nos dados do Portal de Expressão Genótipo-Tecido (GTEx v7), que permite avaliar o impacto dos polimorfismos na expressão de mRNA em diferentes tecidos humanos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados sete SNPs no gene MEF2C associados ao TDAH no Catálogo GWAS. A análise de expressão no GTEx revelou que aproximadamente 71% das variantes analisadas apresentaram associação com a expressão gênica no cerebelo, sugerindo um papel importante dessa região no transtorno. Além da sua função clássica na coordenação motora, o cerebelo tem sido implicado também em funções cognitivas (BUGALHO et al., 2006). Estudos de neuroimagem revelaram alterações do cerebelo em condições do neurodesenvolvimento, como o TDAH, o autismo e a esquizofrenia (BUGALHO et al., 2006). Além disso, alterações estruturais e reduções volumétricas nessa região em indivíduos com TDAH já foram observadas (SILVEIRA et al., 2021).

Os SNPs identificados apresentaram classificações variadas no RegulomeDB, destacando-se duas variantes pelo maior potencial funcional: rs34316 (1b) e rs61104616 (1d). A primeira, rs34316 (C→A), mostrou associação significativa com a expressão dos genes MEF2C AS2 (MEF2C Antisense RNA 2) e GSCAR (Glioma Stem Cell Association Long Noncoding RNA). Ambos pertencem à classe dos RNAs longos não codificantes (lncRNA), moléculas reconhecidas por seu papel regulatório em processos de tradução, metabolismo e sinalização celular (MATTICK et al., 2023). O SNP rs34316 afetou a expressão desses genes em diferentes regiões cerebrais, incluindo cerebelo, córtex frontal, núcleo accumbens e hipocampo, sendo o alelo A associado à redução da expressão gênica (Figura 1). Essas regiões são fundamentais para funções executivas e emocionais, frequentemente comprometidas no TDAH (EMOND et al., 2009).

O SNP rs61104616 (A→G), por sua vez, foi associado à expressão do MEF2C AS2, GSCAR e MEF2C, especialmente no cerebelo e córtex frontal. Assim como observado para rs34316, o alelo G esteve associado à redução da expressão gênica (Figura 1). Esses achados se alinham a evidências de modelos pré-clínicos, em que o cKO de MEF2C em camundongos levou a fenótipos de hiperatividade e comportamento ansioso (WARD et al., 2024b).

Além disso, ambos os SNPs já foram associados em GWAS a outros fenótipos neuropsiquiátricos, como autismo e esquizofrenia, bem como a traços cognitivos, incluindo inteligência e escolaridade. Esses achados reforçam a hipótese de que o MEF2C atua como um gene de vulnerabilidade compartilhada em condições do neurodesenvolvimento.

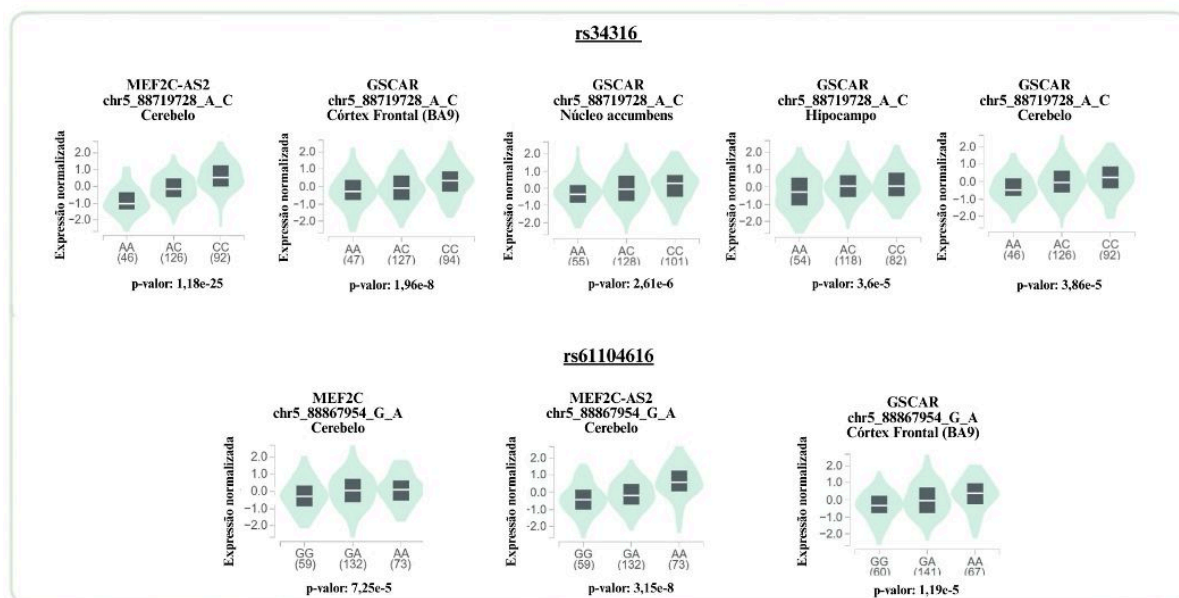


Figura 1. Associação entre os SNPs e a expressão gênica em diferentes regiões cerebrais. Gráficos obtidos no GTEx mostram a expressão normalizada dos genes MEF2C, MEF2C AS2 e GSCAR em diferentes tecidos cerebrais. No eixo X estão representados os genótipos e o número de indivíduos em cada grupo; no eixo Y, os valores de expressão normalizada. P-valores indicam a significância da associação observada em cada tecido.

4. CONCLUSÕES

No presente estudo identificamos SNPs no gene MEF2C com potencial relevante para a fisiopatologia do TDAH, em especial o rs34316 e rs61104616. Ambos associados à redução na expressão de lncRNAs, e no caso do rs61104616, também associado a redução da própria expressão do MEF2C. Considerando o papel central do MEF2C na expressão gênica durante janelas críticas do neurodesenvolvimento, esses achados reforçam a importância de investigá-lo como alvo biológico no TDAH.

Além disso, os SNPs foram associados a alterações na expressão gênica em diversos tecidos diretamente relacionados à fisiopatologia do transtorno. O cerebelo foi o tecido com maior número de associações, e estudos recentes evidenciam sua importância cognitiva, além de apontarem que alterações nessa região estão relacionadas ao transtorno. Assim, nossos resultados embora tenham caráter *in silico*, fornecem hipóteses biológicas para direcionar futuras validações experimentais e auxiliar no entendimento da etiologia do transtorno.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, M.; LIN, P.-Y.; PRANAV, H.; MONTEGGIA, L.M. Postnatal loss of Mef2c results in dissociation of effects on synapse number and learning and memory. *Biological Psychiatry*, Nova York, v.80, n.2, p.140–148, jul. 2016.

BUGALHO, P.; CORREA, B.; VIANA-BAPTISTA, M. Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais: bases científicas e modelos de estudo. *Acta Médica Portuguesa*, Lisboa, v.19, p.257–268, 2006.

DUARTE, T.B.; BORGES, V.M.; PADOVANI, R.M.C.; ROCHA, T.C.C.; FERREIRA, L.T.V.; KALIL, J.H. TDAH: atualização dos estudos que trazem diagnóstico e terapêutica baseado em evidências. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, São Paulo, v.34, n.2, p.45–52, 2021.

EMOND, V.; JOYAL, C.; POISSANT, H. Neuroanatomie structurelle et fonctionnelle du trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). *L'Encéphale*, Paris, v.35, n.2, p.107–114, 2009.

FARAONE, S.V.; ASHERSON, P.; BANASCHEWSKI, T. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, Londres, v.1, p.15020, 2015.

FARAONE, S.V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, Londres, v.24, n.4, p.562–575, abr. 2019.

FU, X.; YAO, T.; CHEN, X.; LI, H.; WU, J. MEF2C gene variations are associated with ADHD in the Chinese Han population: a case-control study. *Journal of Neural Transmission*, Viena, v.129, n.4, p.431–439, abr. 2022.

HARRINGTON, A.J.; BRIDGES, C.M.; BERTO, S.; BLANKENSHIP, K.; CHO, J.Y.; ASSALI, A. et al. MEF2C hypofunction in neuronal and neuroimmune populations produces MEF2C Haploinsufficiency syndrome-like behaviors in mice. *Biological Psychiatry*, Nova York, v.88, n.6, p.488–499, set. 2020.

MATTICK, J.S.; AMARAL, P.P.; CARNINCI, P. et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Londres, v.24, p.430–447, 2023.

SILVEIRA, F.M.; RODRIGUES, F.A. Interface cérebro e máquina: atividade neuronal no transtorno déficit de atenção e hiperatividade. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v.7, n.10, p.1764–1776, 2021.

WARD, C.; NASRALLAH, K.; TRAN, D.; SABRI, E.; VAZQUEZ, A.; SJULSON, L.; CASTILLO, P.E.; BATISTA-BRITO, R. Developmental Disruption of Mef2c in Medial Ganglionic Eminence-Derived Cortical Inhibitory Interneurons Impairs Cellular and Circuit Function. *Biological Psychiatry*, Nova York, v.96, n.10, p.804–814, nov. 2024a.

WARD, C.; SJULSON, L.; BATISTA-BRITO, R. The function of Mef2c toward the development of excitatory and inhibitory cortical neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Lausanne, v.18, p.1465821, 2024b.