

Análise *in silico* de polimorfismos no gene *MIR9-2HG* e sua influência na neurogênese associada ao TDAH

KRISTIAN DA SILVA DOS SANTOS¹; CLARISSA RIBEIRO BASTOS, ALANA DA SILVA CRIZEL, JOSIVAL ALVES DE OLIVEIRA FILHO, MURILO ROCHA DE AVILA, JANAÍNA XAVIER.

¹ Universidade católica de Pelotas- kristian.santos@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

⁵ Universidade católica de Pelotas – murilo.avila@sou.ucpel.edu.br

⁶Universidade católica de Pelotas- jana_inafoz@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neuropsiquiátrico caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade, com impacto significativo no funcionamento social, acadêmico e ocupacional. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores ambientais e genéticos, entre os quais a regulação da expressão gênica desempenha papel central (ZHOU et al., 2023). Entre os mecanismos regulatórios, os microRNAs (miRNAs) têm se destacado como moduladores cruciais da expressão gênica.

Os miRNAs são moléculas curtas de RNA não codificadores de proteínas que medeiam a regulação pós-transcricional afetando a estabilidade e a tradução do RNA mensageiro. Eles desempenham um papel importante na regulação epigenética das funções cerebrais e de plasticidade. Alterações em seus níveis foram identificadas em indivíduos com TDAH, sugerindo seu envolvimento na fisiopatologia do transtorno (ZHAO et al., 2024; ZHOU et al., 2023).

Entre os miRNAs com funções descritas no cérebro, a família de transcritos mir-9 é uma das mais estudadas e apresenta grande relevância nos processos cerebrais, com papel essencial na neurogênese. Eles atuam na proliferação e diferenciação de progenitores neurais, além de regular a plasticidade sináptica e a sinalização dopaminérgica (COOLEN; BALLY-CUIF, 2022). Alterações na expressão do mir-9 em tecidos cerebrais e sanguíneos de pacientes com diversos transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas já foram relatadas, reforçando seu papel nas funções e no desenvolvimento cerebral normal (PERKINS et al., 2007; CAMKURT et al., 2016).

O gene *MIR9-2HG*, hospedeiro do miR-9-2, contém polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que podem influenciar a expressão de genes associados ao neurodesenvolvimento. Diante disso, este estudo propõe uma análise *in silico* do gene *MIR9-2HG*, buscando os principais SNPs associados ao TDAH para compreender seus potenciais efeitos regulatórios e sua relação com a fisiopatologia do transtorno.

2. METODOLOGIA

Este estudo é de caráter descritivo e exploratório, baseado na integração de dados de associação genética e expressão gênica. Inicialmente, foram consultados estudos de associação ampla do genoma (GWAS) relacionados ao TDAH, a fim de identificar variantes associadas ao transtorno no gene *MIR9-2HG*. Em seguida, os

SNPs encontrados foram avaliados no RegulomeDB, ferramenta que integra dados funcionais de acessibilidade da cromatina, marcas epigenéticas e motivos de ligação de fatores de transcrição, permitindo inferir o potencial regulatório das variantes através de uma pontuação que varia de 1a até 7, sendo que quanto mais próxima de 1a maior a evidência funcional.

Posteriormente, o SNP de maior relevância foi investigado na base de dados GTEx (Genotype-Tissue Expression Project), com foco em tecidos cerebrais, para identificar genes cuja expressão poderia ser modulada por essa variante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de GWAS identificou vinte associações no gene *MIR9-2HG* e o TDAH, destacando-se o SNP rs4916723, que apresentou a maior recorrência, aparecendo em sete estudos independentes. Este SNP também parece ter potencial funcional significativo, com pontuação 1f no RegulomeDB. Essa pontuação indica que ele está associado a expressão gênica (expression quantitative trait loci — eQTL), e localiza-se em um sítio de ligação para fatores de transcrição.

O SNP rs4916723 (A→C), mostrou associação significativa com a expressão de dois genes próximos, o *TMEM161B-DT* e o *TMEM161B*. O *TMEM161B-DT* é um RNA longo não codificante (lncRNA) com papel regulatório na expressão de genes próximos, e o alelo C esteve ligado à redução de sua expressão em regiões como núcleo caudado, córtex, núcleo accumbens, hipocampo, cerebelo, substância nigra e hipotálamo (Figura 1). Esses efeitos sugerem que o SNP poderia influenciar essas regiões, potencialmente afetando a memória, regulação emocional, controle atencional e processamento de recompensa, processos frequentemente prejudicados no TDAH (ZHAO et al., 2024).

Já o *TMEM161B* codifica para uma proteína transmembrana com papel importante no desenvolvimento cortical, contribuindo para a organização estrutural do cérebro (WANG et al., 2023), com implicações importantes na saúde mental (LE-NICULESCU et al., 2021). Nesse caso, o alelo C do SNP associou-se a aumento da expressão desse gene no cerebelo, indicando efeitos funcionais distintos entre os dois genes regulados pelo mesmo polimorfismo. O alelo C do SNP rs4916723, além de estar associado ao aumento do risco para TDAH, também já foi associado a maior suscetibilidade a autismo (GROVE et al., 2018) e a comportamentos relacionados ao uso de substâncias (SOLER et al., 2020), sugerindo um efeito pleiotrópico sobre traços neurocomportamentais.

Esses resultados se alinham a evidências prévias que destacam o papel de miRNAs na fisiopatologia de transtornos neuropsiquiátricos (ZHOU et al., 2023; ZHAO et al., 2024). O papel dos miRNAs como biomarcadores para o TDAH é reforçado por esses achados. Além disso, as alterações genéticas e sua correlação com a expressão gênica em múltiplas regiões cerebrais sugerem uma ação convergente de vias de sinalização que são fundamentais para o desenvolvimento neural. A disfunção nessas vias contribui para a complexa etiologia do TDAH, um distúrbio multifatorial que envolve a interação de fatores genéticos e ambientais (ZHOU et al., 2023).

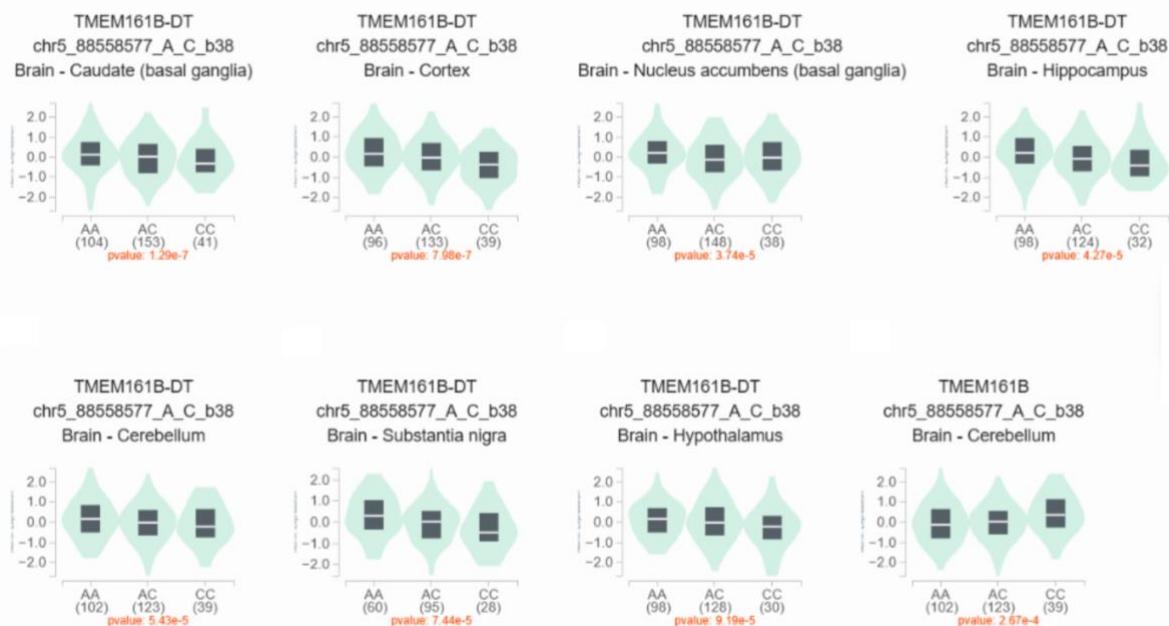


Figura 1. Associação entre o SNP rs4916723 e a expressão gênica em diferentes regiões cerebrais. Gráficos em formato de violino obtidos no GTEx mostram a distribuição da expressão normalizada dos genes *TMEM161B-DT* e *TMEM161B* em diferentes tecidos cerebrais, de acordo com os genótipos. No eixo X estão representados os genótipos e o número de indivíduos em cada grupo; no eixo Y, os valores de expressão normalizada. P-valores indicam a significância estatística da associação observada em cada tecido

4. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo evidenciam que o SNP rs4916723, localizado no *MIR9-2HG*, representa uma variante de relevância funcional para a compreensão da fisiopatologia do TDAH. Identificado em múltiplos estudos de GWAS e classificado no RegulomeDB com forte evidência regulatória, esse polimorfismo associa-se à modulação da expressão de genes envolvidos na neurogênese e em funções críticas para o funcionamento cognitivo e emocional, como *TMEM161B-DT* e *TMEM161B*. O impacto observado em diferentes regiões cerebrais, especialmente aquelas ligadas à memória, atenção, processamento de recompensa e regulação emocional, sustenta sua contribuição potencial para os mecanismos neurobiológicos do transtorno.

Assim, este trabalho amplia as evidências sobre o papel dos miRNAs como moduladores epigenéticos e potenciais biomarcadores em transtornos psiquiátricos. Conclui-se que variantes regulatórias podem constituir alvos promissores para pesquisas futuras, contribuindo para a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes ao TDAH.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMKURT, M. A. et al. Investigation of dysregulation of several microRNAs in peripheral blood of schizophrenia patients. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Seoul, v. 14, n. 3, p. 256-260, 2016.
- COOLEN, M.; BALLY-CUIF, L. MicroRNA-9 in brain development and plasticity. *Development*, Cambridge, v. 149, n. 12, p. dev201650, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.201650>.
- GROVE, J. et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, London, v. 51, n. 3, p. 431-444, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>.
- LE-NICULESCU, H. et al. Precision medicine for mood disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Molecular Psychiatry*, London, v. 26, n. 7, p. 2776-2804, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01061-w>.
- PERKINS, D. O. et al. MicroRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biology*, London, v. 8, p. R27, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-2-r27>.
- SOLER ARTIGAS, M. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Molecular Psychiatry*, London, v. 25, n. 10, p. 2493-2503, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0339-3>.
- WANG, L. et al. TMEM161B modulates radial glial scaffolding in neocortical development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 120, n. 4, e2209983120, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2209983120>.
- ZHAO, Y. et al. Dysregulated microRNAs in attention-deficit/hyperactivity disorder: emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. *Neural Regeneration Research*, Beijing, v. 19, n. 3, p. 557-565, 2024. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.376504>.
- ZHOU, J. et al. Dysregulation of miRNAs in neurodevelopmental and psychiatric disorders: implications for pathophysiology and treatment. *BMC Psychiatry*, London, v. 23, p. 5199, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05199-5>.
- ZHOU, R.; ZHOU, T. et al. The potential of miRNAs as biomarkers and therapeutic targets in psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, London, v. 13, n. 1, p. 326, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02326-4>.