

Matheus Felipe Pardim<sup>1</sup>, Sandro José Conde<sup>2</sup><sup>1 2</sup> Instituto Federal de São Paulo

## Revisão dos Mecanismos Genéticos e Epigenéticos na Patogênese do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e Outros Distúrbios do Neurodesenvolvimento

### Review of Genetic and Epigenetic Mechanisms in the Pathogenesis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Other Neurodevelopmental Disorders

**Resumo.** O corpo atual da literatura revela que os transtornos do neurodesenvolvimento (TNDs) resultam de déficits na identidade, proporção ou função neuronal, variando em etiologia e gravidade. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que 1 em cada 160 crianças tem transtorno do espectro autista (TEA), com variações de prevalência entre países. Aproximadamente 10% das crianças em idade escolar são afetadas por TNDs, com o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) tendo uma prevalência de 5%. Condições associadas, como esquizofrenia e transtorno bipolar, afetam 1% a 2% da população global. A manifestação dos sintomas clínicos é influenciada por fatores ambientais e parece estar fortemente ligada à disfunção epigenética materna durante os diferentes estágios do neurodesenvolvimento. Neste estudo, conduzimos uma revisão para resumir estudos atuais que investigam como fatores ambientais e relacionados ao desenvolvimento influenciam neuropatologias associadas ao desenvolvimento, com foco no TDAH. Os principais mecanismos investigados no TDAH incluem a metilação do DNA, relatada de forma mais consistente ligada ao transtorno, em interação complexa com influências ambientais. Os resultados deste estudo apontam para uma associação significativa entre a atividade cerebral alterada e a modulação genética da dopamina, com implicações diretas nas funções cognitivas e emocionais de áreas-chave de ativação alterada. **Palavras-chave:** Transtornos do neurodesenvolvimento; neurodesenvolvimento; epigenética.

**Abstract.** Current literature reveals that neurodevelopmental disorders (NDDs) result from deficits in neuronal identity, proportion, or function, varying in etiology and severity. Data from the World Health Organization (WHO) indicate that 1 in every 160 children has autism spectrum disorder (ASD), with prevalence variations between countries. Approximately 10% of school-age children are affected by TNDs, with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) having a prevalence of 5%. Associated conditions such as schizophrenia and bipolar disorder affect 1% to 2% of the global population. The manifestation of clinical symptoms is influenced by environmental factors and appears to be strongly linked to maternal epigenetic dysfunction during different stages of neurodevelopment. In this study, we conducted a review to summarize current studies investigating how environmental and developmental-related factors influence developmental-associated neuropathologies, with a focus on ADHD. The main mechanisms investigated in ADHD include DNA methylation, reported most consistently linked to the disorder, in complex interaction with environmental influences. The results of this study point to a significant association between altered brain activity and the genetic modulation of dopamine, with direct implications for the cognitive and emotional functions of key areas of altered activation. **Keywords:** Neurodevelopmental; disorders; neurodevelopment; epigenetics.

## Introdução

Estudos de família e gêmeos indicam que o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) possui um componente genético substancial, com herdabilidade estimada em 76%, sendo um dos transtornos psiquiátricos mais hereditários (Ghirardi et al., 2017; Wong et al., 2010; Demontis et al., 2018). Há evidências de sobreposição genética entre o TDAH e outros distúrbios neuropsiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar e distúrbios de ansiedade (Hamza et al., 2017; Palladino et al., 2019). A linhagem germinativa materna parece ter um papel significativo na hereditariedade, transmitindo informações epigenéticas que podem afetar o desenvolvimento inicial do embrião, incluindo o neurodesenvolvimento (Ghirardi et al., 2017).

Durante a formação dos óvulos, ocorre um processo de metilação com padrões específicos no DNA, conhecido como imprinting genômico. Estes padrões são transmitidos aos ovócitos secundários maduros e, após a fertilização, ao embrião (Shallie & Naicker, 2019). Este processo resulta em expressão monoalélica, onde apenas um dos dois alelos herdados é ativo, enquanto o outro é silenciado (Ghirardi et al., 2017). A determinação de qual alelo será expresso depende da origem parental do gene, o que sugere que alelos de risco possam ser selecionados e ter um envolvimento na manifestação de neuropatologias (Ghirardi et al., 2017; Hamza et al., 2017; Shallie & Naicker, 2019).

Uma possível explicação para estas manifestações pode ser a presença de mecanismos desregulados que geram padrões de hipermetilação materna e silenciamento gênico em alelos de genes críticos para o desenvolvimento neurológico nos estágios embrionários e fetais. (Palladino et al., 2019). Estudos demonstraram que os mecanismos principais do imprinting genômico envolvem modificações epigenéticas na metilação de dinucleotídeos CpG do DNA, realizada por enzimas DNA metiltransferases (DNMTs) (Wong et al., 2010). Estas enzimas adicionam grupos metil às bases do DNA em regiões específicas do genoma, conhecidas como centros de imprinting (ICRs), que são diferencialmente metiladas com base na origem parental (Wong et al., 2010). Um envolvimento na metilação de resíduos de aminoácidos nas histonas, mediada por metiltransferases, tem sido relatado como um fator que também parece alterar o status da cromatina entre conformações inativas de heterocromatina e ativas de eucromatina (Palladino et al., 2019).

Neste contexto, é amplamente estabelecido que a interação entre o genoma e fatores ambientais pode levar a tais alterações epigenéticas, e que influências ambientais como exposição a toxinas, estresse materno, desnutrição, exposição a agentes teratogênicos e condições socioeconômicas desfavoráveis são fatores críticos que podem desencadear respostas de estresse celular e danos ao DNA, aumentando as taxas de mutação e polimorfismos em genes frequentemente associados ao TDAH e outros distúrbios (Ghirardi et al., 2017; Faraone & Larsson, 2018; Demontis et al., 2018).

Muitas dessas influências ambientais podem interagir diretamente com o epigenoma fetal e modular a expressão gênica à medida que o sistema nervoso central se desenvolve (Shallie & Naicker, 2019). Por outro lado, há evidências de que muitas dessas

influências podem agir em outras frentes, contribuindo para o estresse materno, que é mediado pelo eixo endócrino hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e pode afetar o desenvolvimento fetal através da liberação de hormônios do estresse, como o cortisol, e outros mediadores, como as catecolaminas, que atravessam a placenta e alteram a expressão gênica no feto (Ghirardi et al., 2017). A ligação do cortisol ao receptor de glicocorticoides (GR) no feto pode desencadear uma cascata de eventos que alteram a expressão de genes críticos para o neurodesenvolvimento (Ghirardi et al., 2017). Essas mudanças influenciam processos que afetam a taxa de divisão das células progenitoras de neurônios, interferem no posicionamento das células em formação, no destino e na especialização de neurônios e células gliais, e impactam a formação de conexões sinápticas, bem como o refinamento do circuito neuronal (Ghirardi et al., 2017; Shallie & Naicker, 2019).

Alterações causadas pelo estresse materno e induzidas por fatores ambientais adversos podem ter efeitos duradouros no desenvolvimento cerebral e no comportamento de indivíduos, contribuindo para a manifestação de transtornos como o TDAH (Ghirardi et al., 2017; Faraone & Larsson, 2018). Uma interação complexa entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais tem sido apontada como um fator significativo na manifestação do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e de outros distúrbios neuropsiquiátricos (Smith et al., 2009; Palladino et al., 2019). A compreensão desses mecanismos pode fornecer *insights* importantes para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção mais eficazes para esses transtornos (Smith et al., 2009; Demontis et al., 2018).

## Justificativa

A revisão da literatura específica encaminhou para o entendimento do papel de mecanismos genéticos e epigenéticos em diferentes neuropatologias de origem complexa, em que se acredita que possam existir causas genéticas e/ou epigenéticas associadas ao neurodesenvolvimento, com enfoque no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade.

## Metodologia

Foram desenvolvidas as seguintes etapas no presente trabalho:

### 1. Coleta e organização dos dados

#### 1.1. Levantamento bibliográfico:

A coleta de dados foi realizada através de uma busca sistemática nas principais bases de dados científicas, incluindo o *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e PubMed. Incluímos 19 artigos para esta revisão. Utilizamos o tesouro *Medical Subject Headings* (MeSH), um sistema de metadados médicos associado à nomenclatura controlada

e hierarquicamente organizada em língua inglesa, produzido pela *National Library of Medicine* (NLM). O MeSH é utilizado para indexação, catalogação e busca de informações biomédicas, incluindo títulos de assunto que aparecem no MEDLINE/PubMed e outros bancos de dados NLM. A ferramenta organiza os termos em uma estrutura hierárquica, abrangendo categorias gerais e específicas para facilitar a indexação e a busca refinada por pesquisas específicas. Cada conceito possui um termo preferido e uma lista de sinônimos e termos relacionados, garantindo que diferentes formas de se referir ao conceito sejam agrupadas.

### 1.2. Estratégia de busca e utilização do MeSH:

Para utilizar o MeSH efetivamente, primeiro é necessário acessar o banco de dados MeSH. Ao pesquisar e selecionar um termo de interesse, o usuário pode adicionar o termo ao construtor de pesquisa clicando em “Adicionar ao construtor de pesquisa”. Após reunir todos os termos MeSH relevantes, é possível clicar em “Pesquisar PubMed” para executar a busca. Isso proporciona uma busca mais específica e direcionada para o assunto de interesse. Caso a busca inicial resulte em muitos artigos, alguns dos quais podem não estar totalmente relacionados ao tópico, o usuário pode clicar em “Restringir ao tópico principal MeSH” para obter apenas artigos onde o termo MeSH é um dos principais focos.

### 1.3. Seleção e sumarização dos dados:

Nesta pesquisa, os descritores MeSH específicos foram combinados e aplicados aos temas "Multifactorial Disorders" (Distúrbios Multifatoriais) e "Epigenetics" (Epigenética). Os critérios de inclusão para os artigos foram: artigos revisados por pares, publicados em inglês a partir de 2018, classificados por relevância, com acesso aberto e justificativas científicas fundamentadas na lógica do assunto. Os critérios de exclusão incluíram: estudos duplicados e resumos de conferências. A seleção inicial dos artigos envolveu a leitura dos resumos para determinar a pertinência em relação ao tema da pesquisa. Esse processo foi crucial para embasar os aspectos relevantes do TDAH para a escolha dos critérios científicos que garantissem justificativas alinhadas à lógica do tema em questão. Os dados, incluindo o número de artigos obtidos ao utilizar a ferramenta *Medical Subject Headings* (Tabela 1), bem como a lista final de artigos selecionados para revisão e suas respectivas justificativas (Tabela 2), foram exportados para uma matriz de dados no Microsoft Word, em tabelas, para organização e análise subsequente.

## 2. Análise dos dados

### 2.1. Discussão dos resultados e análise por proximidade conceitual:

A discussão dos resultados foi conduzida com base na análise detalhada dos dados coletados por meio de leitura analítica e fichamento bibliográfico e com base no conhecimento atual sobre os mecanismos genéticos e epigenéticos na patogênese do TDAH. A abordagem qualitativa focou na interpretação dos dados para identificar insights significativos de aspectos críticos envolvidos no desenvolvimento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e outras neuropatologias. A investigação concentrou-se nos mecanismos e influências genéticas, epigenéticas e ambientais. Este aspecto incluiu uma comparação dos achados com a literatura existente, destacando tanto as semelhanças quanto as diferenças em relação às hipóteses e teorias previamente estabelecidas sobre as bases fisiopatológicas do TDAH. Os resultados mais frequentemente examinados por estudos incluíram a identificação de regiões diferencialmente metiladas (DMRs) associadas ao TDAH, ao TEA e à esquizofrenia, bem como a alteração na expressão de genes envolvidos no desenvolvimento neural. Entre esses estudos, a metilação do DNA foi relatada de forma mais consistentemente ligada ao TDAH, em interação complexa com influências ambientais. A análise destes dados envolveu a identificação e análise de temas e conceitos que se sobrepunham ou compartilhavam ideias semelhantes entre os artigos revisados. Esta etapa permitiu estabelecer conexões com base nas convergências observadas, contribuindo para uma visão integrada dos fatores genéticos e epigenéticos no desenvolvimento do TDAH.

## Resultados

A seguir, apresenta-se a tabela com os resultados obtidos a partir da utilização da ferramenta MeSH (*Medical Subject Headings*) da NCBI, os quais foram gerados pela combinação dos descritores associados aos temas "Multifactorial Disorders" e "Epigenetics".

**Tabela 1:** Número de artigos obtidos ao se utilizar a ferramenta MeSH (*Medical Subject Headings*)

Descritores utilizados para pesquisa de artigos	Total de artigos encontrados	Artigos publicados a partir de 2018	Artigos selecionados por descritores utilizados
"Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/genética", "Fatores de Risco", "Criança";	294	49	2

"Transtornos do Neurodesenvolvimento", "Epigênese Genética", "Mães";	30	6	1
"Efeitos Tardios da Exposição Pré-Natal/genética", "Gravidez", "Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/etiologia";	26	12	4
"Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade", "Pré-Eclâmpsia";	19	12	2
"Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/Genética", "Metilação do DNA";	40	29	3
"Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/genética", "Dopamina";	134	18	1
"Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/genética", "Proteínas de Transporte de Membrana Plasmática Dopaminérgica/genética";	254	27	1
"Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/genética", "Neurogênese";	7	3	2
"Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade/metabolismo", "Proteínas de Transporte de Membrana Plasmática Dopaminérgica/genética";	30	7	1
"Neurogênese", "Diferenciação Celular", "Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade";	19	7	2

Fonte:

o

autor

Na sequência, apresentamos uma breve descrição das justificativas que indicaram a escolha dos artigos para análise de revisão, conforme os descritores utilizados:

**Tabela 2:** Artigos selecionados para revisão e justificativas das escolhas

Autor e Ano	Artigo	Periódico	Justificativa
Balestrieri et al., 2019	Endogenous Retroviruses Activity as a Molecular Signature of Neurodevelopmental Disorders	International Journal of Molecular Sciences	A atividade de retrovírus endógenos pode influenciar a expressão gênica e afetar o desenvolvimento neuronal, levando a alterações no funcionamento do cérebro.
Beer et al., 2022	Associations of preterm birth, small-for-gestational age, preeclampsia and placental abruption with attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring: Nationwide cohort and sibling-controlled studies	Acta Paediatrica	As complicações gestacionais (pré-eclâmpsia, parto prematuro e inflamação) podem ser fatores de risco importantes que elevam a patogênese do TDAH.
Bögi et al., 2019	Pre-gestational stress impacts excitability of hippocampal cells in vitro and is associated with neurobehavioral alterations during adulthood	Behavioural Brain Research	O estresse pré-gestacional afeta a excitabilidade das células do hipocampo, o que pode indicar alterações na plasticidade neuronal e na comunicação entre os neurônios.
Cai et al., 2021	The neurodevelopmental role of dopaminergic signaling in neurological disorders	Neuroscience Letters	Períodos críticos são momentos específicos do neurodesenvolvimento em que as sinapses e circuitos neurais são mais sensíveis às influências ambientais e genéticas, e a sinalização dopaminérgica é importante durante esses períodos para a regulação da neuroplasticidade e a formação de sinapses.

<p>Cecil &amp; Nigg, 2022</p>	<p>Epigenetics and ADHD: Reflections on Current Knowledge, Research Priorities and Translational Potential</p>	<p>Molecular Diagnosis &amp; Therapy</p>	<p>Fatores ambientais, como estresse ou exposição a toxinas, podem causar mudanças epigenéticas que afetam a expressão de genes associados ao neurodesenvolvimento.</p>
<p>Grimm et al., 2022</p>	<p>Is genetic risk of ADHD mediated via dopaminergic mechanism? A study of functional connectivity in ADHD and pharmacologically challenged healthy volunteers with a genetic risk profile</p>	<p>Translational Psychiatry</p>	<p>A dopamina sendo um neurotransmissor importante que regula a atenção, a motivação e o comportamento impulsivo, tem sido implicada na patogênese do TDAH.</p>
<p>Gumusoglu et al., 2020</p>	<p>Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Preeclampsia Exposure</p>	<p>Trends in Neurosciences</p>	<p>A exposição pré-natal à pré-eclâmpsia está associada a uma variedade de resultados adversos, incluindo retardo no desenvolvimento motor, déficits de atenção e hiperatividade, problemas de memória e aprendizado, e uma maior incidência de distúrbios do espectro autista.</p>



Havdahl et al., 2022	Associations Between Pregnancy-Related Predisposing Factors for Offspring Neurodevelopmental Conditions and Parental Genetic Liability to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, and Schizophrenia: The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa)	JAMA Psychiatry	As influências de fatores de risco durante a gravidez (tabagismo, consumo de álcool e pré-eclâmpsia) podem concorrer para elevar o risco de transtornos do neurodesenvolvimento.
Hermosillo et al., 2020	Polygenic Risk Score-Derived Subcortical Connectivity Mediates Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis	Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging	As conexões cerebrais subcorticais afetadas pelo escore de risco poligênico podem mediar o diagnóstico de TDAH.
Leppert et al., 2019	Association of Maternal Neurodevelopmental Risk Alleles With Early-Life Exposures	JAMA Psychiatry	A exposição pré-natal a fatores ambientais, como tabagismo materno, uso de álcool durante a gravidez e nascimento prematuro, modifica a expressão de alelos de risco materno para distúrbios do neurodesenvolvimento.
Lintas et al., 2023	Maternal Epigenetic Dysregulation as a Possible Risk Factor for Neurodevelopmental Disorders	Genes	As modificações químicas no DNA que afetam a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, podem ser influenciadas por fatores ambientais durante o período de gestação.

<p>Miyake et al., 2021</p>	<p>DNA methylation of GFI1 as a mediator of the association between prenatal smoking exposure and ADHD symptoms at 6 years: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health</p>	<p>Clinical Epigenetics</p>	<p>Estudo dos fatores ambientais que podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, especialmente durante a gravidez.</p>
<p>Peedicayil, 2022</p>	<p>The Role of Epigenetics in the Pathogenesis and Potential Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder</p>	<p>Current Neuropharmacology</p>	<p>As mudanças no DNA que não alteram a sequência de nucleotídeos afetam a forma com o qual os genes envolvidos na regulação da dopamina são expressos.</p>
<p>Pineau et al., 2019</p>	<p>Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD</p>	<p>Research in Developmental Disabilities</p>	<p>O genótipo do transportador de dopamina pode influenciar e frequentemente comprometer a atividade do córtex pré-frontal dorsolateral, associado a funções executivas e controle cognitivo, em crianças diagnosticadas com TDAH.</p>
<p>Reinwald et al., 2022</p>	<p>Dopamine transporter silencing in the rat: systems-level alterations in striato-cerebellar and prefrontal-midbrain circuits</p>	<p>Molecular Psychiatry</p>	<p>O papel da dopamina em diferentes circuitos neurais e níveis reduzidos de dopamina ou disfunção do sistema de transporte de dopamina podem explicar uma proporção de fenótipos de TDAH resultantes de disfunções dopaminérgicas.</p>

Sato et al., 2023	Polygenic risk score for attention-deficit/hyperactivity disorder and brain functional networks segregation in a community-based sample	Genes, Brain, and Behavior	O risco genético mais elevado para o TDAH sugere uma maior segregação (desconexão neural) nas redes funcionais do cérebro associadas à atenção e ao controle cognitivo.
van Dongen et al., 2019	Epigenome-wide Association Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adults	Biological Psychiatry	As modificações químicas em histonas e metilação de DNA de várias regiões do genoma de células sanguíneas periféricas podem influenciar a expressão dos genes pela célula, alterando a estrutura da cromatina, afetando o acesso da maquinaria celular aos sítios de transcrição do DNA, silenciando genes e elevando o risco genético de disfunções associadas ao neurodesenvolvimento.
Vidal et al., 2022	ADGRL3 genomic variation implicated in neurogenesis and ADHD links functional effects to the incretin polypeptide GIP	Scientific Reports	As variantes do gene ADGRL3, envolvido no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central afetam a sua função e pode influenciar a neurogênese e a manifestação do TDAH.

Wulaer et al., 2020	Shati/Nat8l deficiency disrupts adult neurogenesis and causes attentional impairment through dopaminergic neuronal dysfunction in the dentate gyrus	Journal of Neurochemistry	A neurogênese no hipocampo está envolvida na formação de memória e aprendizado espacial, bem como na regulação do humor e ansiedade e a disfunção dopaminérgica na região do giro dentado do hipocampo pode estar associada a uma diminuição na densidade de dendritos dos neurônios dopaminérgicos e a problemas de atenção que se manifestam no TDAH.
---------------------	---	---------------------------	---

Fonte: o autor

## Discussão

### **A expressão alterada de HERVs pode estar ligada aos transtornos neuropsiquiátricos**

O trabalho de Balestrieri e colaboradores (2019), intitulado 'Endogenous Retroviruses Activity as a Molecular Signature of Neurodevelopmental Disorders', sugere que os retrovírus endógenos humanos (HERV) podem desempenhar um papel na formação embrionária humana. Os HERVs, ao interagir com o sistema imunológico e responder a estímulos externos, podem contribuir para desvios no processo de neurodesenvolvimento. Não obstante a falta de provas definitivas, estudos pré-clínicos e em humanos propõem que a expressão anormal de HERV pode estar associada a distúrbios do neurodesenvolvimento (Balestrieri et al., 2019).

Os HERVs, agem como potencializadores da transcrição, e podem influenciar a expressão de genes e ncRNAs. Gröger e colaboradores (2021) indicam que a expressão alterada de HERVs pode interferir durante o desenvolvimento cerebral. Os ncRNAs dos genes HERVs interagem com microRNAs celulares, afetando a capacidade das células-tronco embrionárias e a formação de neurônios (Balestrieri et al., 2019; Gröger et al., 2021).

Estes elementos genéticos podem impactar os caminhos de desenvolvimento e função do sistema nervoso, incluindo a transmissão glutamatérgica, que é regulada pelos receptores hASCT1 e hASCT2 em interação com a proteína Env do HERV-W (Balestrieri et al., 2019). A superexpressão do gene env HERV-W pode ativar canais de potássio em células de neuroblastoma humano, potencialmente interferindo na atividade neuronal (Balestrieri et al., 2019).

Ao ativar vias inflamatórias e imunológicas, os HERVs podem levar à produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6), com possíveis impactos no desenvolvimento do sistema nervoso. Gröger et al. (2021) corroboram essa ideia, e vão além, afirmando que a incorporação dos HERVs no genoma do hospedeiro durante a replicação viral pode resultar em mutações que alteram a expressão ou função de genes próximos. Isso pode resultar em disfunções na plasticidade sináptica, impactando a formação e eficácia das sinapses e, conseqüentemente, a aprendizagem e memória, bem como a transmissão de sinais neuronais (Balestrieri et al., 2019; Gröger et al., 2021).

### **Complicações obstétricas podem influenciar o desenvolvimento do TDAH**

A pesquisa de Beer et al. (2022), intitulada 'Associations of preterm birth, small-for-gestational age, preeclampsia and placental abruption with attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring: Nationwide cohort and sibling-controlled studies', avaliou a conexão entre parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta, com a incidência de TDAH na prole. A abordagem utilizada envolveu a análise de crianças nascidas na Suécia entre 2002 e 2014, indicando que parto prematuro, nascimentos de bebês pequenos para a idade gestacional e pré-eclâmpsia estão associados a um aumento na incidência de TDAH nos descendentes (Beer et al., 2022).

Estudos apontam que isso se deve à diminuição do fluxo sanguíneo na placenta, que desequilibra a produção de substâncias oxidantes e antioxidantes, além da presença de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, que interferem na neurogênese e na formação de sinapses (McGeachy et al., 2019). Um ponto comum nesses estudos é o nível elevado de IL-17 em modelos de infusão de arginina vasopressina (AVP), pressão de perfusão uterina reduzida (RUPP) e pré-eclâmpsia clínica (McGeachy et al., 2019).

Experimentos com a administração de IL-17 em ratas grávidas reproduzem várias características da pré-eclâmpsia, como hipertensão e estresse oxidativo (McGeachy, et al., 2019). Estudos com células Th17 retiradas de ratas prenhas com restrição de crescimento intrauterino induzem hipertensão e estresse oxidativo em ratas controle, ressaltando a importância dos mecanismos de IL-17 (McGeachy et al., 2019).

Complicações durante a gravidez, incluindo descolamento da placenta, restrição do crescimento fetal e hipertensão arterial, podem desencadear respostas inflamatórias que impactam o desenvolvimento cerebral do feto (Beer et al., 2022; McGeachy et al., 2019; Nist & Pickler, 2019). Essas complicações gestacionais estão associadas a inflamação e estresse oxidativo que afetam a formação de células e sinapses (Beer et al., 2022).

Os resultados da ativação do sistema imunológico materno incluem problemas semelhantes ao autismo em camundongos, incluindo defeitos cerebrais e comportamentais, através da IL-17, sugerindo uma possível ligação entre a pré-eclâmpsia e o autismo (McGeachy et al., 2019; Brigas et al., 2021). A desregulação das citocinas cerebrais e da microglia pode ter impactos duradouros, uma vez que a microglia regula crucialmente as populações de neurônios progenitores (McGeachy et al., 2019). Esses

processos comprometem a oxigenação do cérebro e afetam as vias inflamatórias e neurogênicas, que são importantes para a formação adequada de sinapses e neurogênese em pacientes com TDAH (Beer et al., 2022; McGeachy et al., 2019).

### **O estresse pré-gestacional influencia alterações neurocomportamentais**

A pesquisa de Bögi e colaboradores (2019), intitulada 'Pre-gestational stress impacts excitability of hippocampal cells in vitro and is associated with neurobehavioral alterations during adulthood', identificou que o estresse crônico pré-gestacional em ratas Wistar resulta em elevação da atividade elétrica nas células cerebrais de seus filhotes. Verificou-se que o estresse anterior à gestação pode ter implicações significativas no desenvolvimento cerebral funcional da prole, gerando modificações comportamentais persistentes (Bögi et al., 2019).

Aspectos epigenéticos, que regulam a expressão gênica, como a metilação do DNA, são apontados como mecanismos pelos quais o estresse crônico materno pré-gestacional pode influenciar o desenvolvimento cerebral do feto, sobretudo do hipocampo (Bögi et al., 2019). Outros estudos corroboram a ideia de que o estresse crônico pode resultar em alterações epigenéticas que interferem na formação de sinapses e na plasticidade sináptica durante o desenvolvimento neural (Campbell & Wood, 2019; Gontier et al., 2018).

Tais alterações são atribuídas à regulação negativa dos canais de potássio Kv7 (gene KCNQ) e Kv1 (gene KCNA1). A hipermetilação dos promotores desses genes pode, como consequência direta, reduzir sua expressão e atividade (Bögi et al., 2019).

O declínio na liberação de potássio modifica o potencial de repouso da membrana e a excitabilidade das células do hipocampo. Isso pode prejudicar a geração de potenciais de ação, a atividade espontânea e a comunicação entre neurônios (Bögi et al., 2019; Gontier et al., 2018; Sánchez-Lafuente et al., 2022).

### **A sinalização dopaminérgica exerce um papel central no neurodesenvolvimento**

No estudo de Cai et al. (2021), intitulado 'The neurodevelopmental role of dopaminergic signaling in neurological disorders', a sinalização dopaminérgica no desenvolvimento cerebral e seus impactos em distúrbios neurológicos foram abordados. Constatou-se que disfunções na sinalização da dopamina podem levar a problemas de desenvolvimento, incluindo TDAH, autismo e esquizofrenia (Cai et al., 2021). Fatores ambientais e genéticos podem impactar estágios críticos do desenvolvimento neural, especialmente na formação e fortalecimento das sinapses e circuitos neurais (Cai et al., 2021).

Isto ocorre por meio de modificações nas cascatas de sinalização intracelular, que são induzidas pela ativação dos receptores de dopamina (D1 e D2) em neurônios pós-sinápticos e alterações na regulação das proteínas transportadoras que movem a dopamina

através do sistema de entrega tubular de monoaminas em neurônios pré-sinápticos (Madadi Asl et al., 2018). As modificações na estrutura que afetam a conexão e os sinais de dopamina podem levar a falhas nas reações químicas dos circuitos neurais envolvidos na remodelação das sinapses (Cai et al., 2021).

Tais alterações podem envolver a ativação de proteínas quinases, como a PKA e a PKC, que são fundamentais para a expressão genética e plasticidade sináptica (Madadi Asl et al., 2018). A dopamina também regula a liberação de neurotransmissores, como o glutamato, que facilita a comunicação interneuronal (Cai et al., 2021). Genes associados à função sináptica, incluindo vias de glutamina, serotonina e dopamina, estão conectados à via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina (Cai et al., 2021).

Esta via é composta por 19 glicoproteínas secretadas e tem um papel crítico no desenvolvimento embrionário, regulando processos como organogênese, diferenciação, polarização e migração celular (Madadi Asl et al., 2018). As mutações nesses genes podem levar a falhas na sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, prejudicando o desenvolvimento neural e causando sintomas clínicos (Madadi Asl et al., 2018).

Além disso, pesquisas indicaram que as variações nos genes dos receptores DRD4 e DRD5 e nos genes responsáveis pela captação de dopamina na sinapse, como o SLC6A3, podem causar distúrbios no sistema dopaminérgico, afetando o desenvolvimento do TDAH (Madadi Asl et al., 2018). Estudos recentes, incluindo autópsias, análises farmacológicas e estudos de imagem *in vivo*, sugerem que a desregulação do sistema dopaminérgico e a disfunção da via límbica do mesencéfalo são fatores contribuintes para a esquizofrenia e o TDAH (Madadi Asl et al., 2018; Demontis et al., 2018).

### **A epigenética abrange mecanismos e biomarcadores que influenciam o desenvolvimento**

O estudo de Cecil & Nigg (2022), intitulado 'Epigenetics and ADHD: Reflections on Current Knowledge, Research Priorities and Translational Potential', ressalta a relevância dos processos epigenéticos na expressão gênica, incluindo a metilação do DNA, para o entendimento do TDAH. Esses mecanismos epigenéticos podem servir como biomarcadores, elucidando como as influências genéticas e ambientais modulam o risco e a trajetória do TDAH (Cecil & Nigg, 2022).

Estressores ou exposição a toxinas podem induzir alterações epigenéticas que afetam a expressão de genes relacionados ao sistema nervoso, como o gene VIPR2. Este gene codifica um neuropeptídeo que atua como neurotransmissor e hormônio neuroendócrino, influenciando diversos processos comportamentais, incluindo o ritmo circadiano (Cecil & Nigg, 2022). Fatores de risco como obesidade materna pré-gravidez, tabagismo durante a gestação e desnutrição na infância podem alterar a metilação do gene VIPR2, aumentando a susceptibilidade ao TDAH (Cecil & Nigg, 2022; Mooney et al., 2020).

Essa alteração na metilação do VIPR2 está associada a déficits cognitivos e de atenção causados pela desnutrição na infância (Cecil & Nigg, 2022). Além disso, genes

envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso, como o ST3GAL3, são fundamentais para a migração neuronal, formação de sinapses e mielinização (Cecil & Nigg, 2022; Mooney et al., 2020).

Mutações no gene ST3GAL3 em humanos está associada a sintomas do TDAH, tais como atrasos no crescimento e dificuldades cognitivas e motoras. A ausência deste gene em modelos animais leva a problemas cognitivos, falta de coordenação motora e hiperatividade, o que parece ser causado por uma interrupção na mielinização cerebral, fenômeno relacionado ao TDAH (Mooney et al., 2020).

### **A conectividade cerebral no TDAH é influenciada pelos mecanismos dopaminérgicos**

O estudo de Grimm et al. (2022), intitulado 'Is genetic risk of ADHD mediated via dopaminergic mechanism? A study of functional connectivity in ADHD and pharmacologically challenged healthy volunteers with a genetic risk profile', observou uma redução na conexão funcional entre o putâmen e o lobo parietal em pacientes com TDAH. Esta diminuição na comunicação inter-regional também foi notada em indivíduos saudáveis com alto risco genético para o TDAH (Grimm et al., 2022).

Ao administrar L-DOPA, um precursor da dopamina que aumenta a disponibilidade desta substância no cérebro, observou-se uma reversão na direção da conectividade. Este desafio com L-DOPA possibilitou a observação de como a conectividade funcional entre diferentes regiões cerebrais é modulada (Grimm et al., 2022). Estes achados indicam que a conexão funcional da rede de atenção dorsal é alterada tanto em adultos com TDAH quanto em indivíduos saudáveis com maior predisposição genética (Grimm et al., 2022).

A dopamina tem sido associada aos sintomas do TDAH através de dois mecanismos principais: a regulação da transmissão de sinais do neurotransmissor glutamato e a influência do risco genético na subsequente neurotransmissão glutamatérgica (Demontis et al., 2018). Apesar do entendimento incompleto, acredita-se que genes não diretamente relacionados à dopamina possam contribuir para o escore de risco poligênico, que por sua vez influencia o desenvolvimento do sistema dopaminérgico (Grimm et al., 2022).

Um exemplo é o gene PICK1, que faz a ligação entre a dopamina e a transmissão de glutamato e foi identificado como uma variante rara em uma grande família com TDAH (Demontis et al., 2018). A literatura sugere que a pontuação do risco poligênico pode refletir a influência da reatividade do sistema dopaminérgico e contribuir para a maior presença de genes dopaminérgicos em pacientes com TDAH (Demontis et al., 2018).

Estudos demonstram que a genética dos circuitos de dopamina influencia a interação entre o corpo estriado e o córtex, através de projeções GABAérgicas e GABAérgicas/glutamatérgicas. Esta interação ocorre principalmente através de neurônios GABAérgicos de disparo rápido que controlam a atividade dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral, conectando estímulos e ações (Demontis et al., 2018). Esta conexão desregulada entre estímulos e ações foi recentemente associada à diminuição das vias



palidais-talâmicas em pacientes com TDAH, resultando em déficits no controle inibitório modulado por recompensa (Demontis et al., 2018).

### **A pré-eclâmpsia na gestação pode afetar o neurodesenvolvimento da prole**

O estudo 'Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Preeclampsia Exposure' conduzido por Gumusoglu e colaboradores (2020), sugere uma correlação entre a pré-eclâmpsia e o aumento do risco de complicações neonatais, como prematuridade e baixo peso ao nascer (Gumusoglu et al., 2020; Degirmencioglu et al., 2018). À medida que crescem, essas crianças podem apresentar maior propensão ao desenvolvimento de condições cardíacas e metabólicas (Gumusoglu et al., 2020). A placenta tem um papel crucial na mediação de respostas ao estresse inflamatório e oxidativo presentes no compartimento fetal (Degirmencioglu et al., 2018).

Além disso, a placenta contribui para os efeitos específicos de gênero no neurodesenvolvimento (Gumusoglu et al., 2020). Por exemplo, o estresse pré-natal pode diminuir a expressão placentária do gene O-GlcNAc transferase, um gene ligado ao cromossomo X, resultando na desregulação do eixo endócrino hipotálamo-pituitária-adrenal em descendentes do sexo masculino (Degirmencioglu et al., 2018). A pré-eclâmpsia pode interferir em processos placentários fundamentais, como a implantação e a remodelação vascular, assim como na adequada transferência de nutrientes e oxigênio, prejudicando o neurodesenvolvimento pré-natal (Degirmencioglu et al., 2018).

Alterações na interação neuroimune durante o desenvolvimento e déficits subsequentes na plasticidade sináptica podem contribuir para o surgimento da esquizofrenia (Gumusoglu et al., 2020; Degirmencioglu et al., 2018). O TNF- $\alpha$ , que apresenta níveis elevados tanto na mãe quanto no cordão umbilical em casos de pré-eclâmpsia, pode alterar a comunicação entre neurônios e a microglia, e interferir na regulação glial dos processos sinápticos associados à esquizofrenia (Degirmencioglu et al., 2018). Além disso, alguns genes, como EBF3 e SEMA3F, que são desregulados em modelos de pré-eclâmpsia, também têm sido associados ao autismo (Degirmencioglu et al., 2018).

Os efeitos da pré-eclâmpsia e da hipóxia placentária durante a gestação incluem alterações no desenvolvimento motor, déficits de atenção e hiperatividade, dificuldades de aprendizagem e memória, além de um aumento na prevalência de distúrbios do espectro autista. Essas alterações podem ser causadas por modificações na acetilação de histonas e enzimas acetil-CoA nas células placentárias (Degirmencioglu et al., 2018). A desregulação imunológica causada pela pré-eclâmpsia durante a gestação pode levar a problemas cognitivos em crianças (Degirmencioglu et al., 2018). Em particular, altos níveis de interleucina plasmática materna IL-6, frequentemente elevada na pré-eclâmpsia, podem afetar a memória de trabalho aos 2 anos de idade, fundamental para o funcionamento executivo (Degirmencioglu et al., 2018).

Acredita-se que processos inflamatórios durante a gestação, tanto antes quanto durante o parto, possam ser uma causa comum de pré-eclâmpsia. Esses processos resultam

em alterações na placenta e no metabolismo da serotonina, afetando a proliferação e função de neurônios relacionados a transtornos de ansiedade e humor (Degirmencioglu et al., 2018; Gumusoglu et al., 2020).

### **Tabagismo e alcoolismo prejudicam o neurodesenvolvimento, especialmente na gestação**

O estudo intitulado 'Associations Between Pregnancy-Related Predisposing Factors for Offspring Neurodevelopmental Conditions and Parental Genetic Liability to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, and Schizophrenia: The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa)' de Havdahl et al. (2022), identifica uma conexão entre a predisposição genética para desordens do neurodesenvolvimento, passada de mães para filhos, e vários fatores relacionados à gravidez. Essa ligação pode distorcer os entendimentos prévios, que anteriormente se acreditava serem causais de mudanças no neurodesenvolvimento dos filhos (Brooks & Henderson, 2021; Havdahl et al., 2022). Durante a gestação, há riscos aumentados para o desenvolvimento neurológico devido a fatores como tabagismo, consumo de álcool, pré-eclâmpsia e estresse oxidativo (Havdahl et al., 2022).

Esses fatores podem causar complicações no fornecimento de oxigênio à placenta e um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do corpo (Brooks & Henderson, 2021). Substâncias psicoativas, como nicotina e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), podem atravessar a placenta e afetar a oxigenação sanguínea (Huang et al., 2018). A fumaça do cigarro, por exemplo, contém monóxido de carbono, um gás que compete com o oxigênio na ligação à hemoglobina no sangue. Esta competição pode resultar em menor quantidade de oxigênio disponível para o feto, causando hipóxia e estresse oxidativo, o que pode afetar o desenvolvimento neurológico da criança (Havdahl et al., 2022; Huang et al., 2018).

Pesquisas recentes demonstraram que em condições de baixa oxigenação, os oligodendrócitos indiferenciados diminuem a produção de proteolípídeos e glicoproteínas essenciais, acumulando níveis tóxicos de ferro e gerando espécies reativas de oxigênio (ROS). Todas respostas que, em última análise, prejudicam a mielinização (Havdahl et al., 2022; Huang et al., 2018).

Um exemplo relevante sobre o impacto da exposição paterna à nicotina foi demonstrado quando pesquisadores administraram 2 mg/kg de nicotina em camundongos machos C57BL/6 por 5 semanas e depois os cruzaram com fêmeas selvagens. A prole de ratos machos, testada comportamentalmente 8 semanas após o nascimento, apresentou hiperatividade (Bandoli, et al., 2022). Isso sugere que a exposição paterna à nicotina pode aumentar a metilação do gene DAT nos espermatozoides murinos, resultando em hipermetilação que pode se expressar nos cérebros dos descendentes, causando hiperatividade neles (Bandoli et al., 2022).

O consumo alcoólico durante a gestação pode afetar adversamente o desenvolvimento celular e a migração neuronal, resultando em comprometimento da

integração dos neurônios nos circuitos cerebrais (Brooks & Henderson, 2021). Especificamente, o álcool pode reduzir a taxa de multiplicação celular, o que leva a uma diminuição no número de neurônios e células da glia (Brooks & Henderson, 2021). Esse efeito pode ocorrer devido à alteração nas vias de sinalização celular interna, incluindo o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), ambos essenciais para o crescimento e sobrevivência celular (Brooks & Henderson, 2021).

Notavelmente, o álcool pode alterar a expressão de moléculas de adesão celular, que são fundamentais para o processo de migração neuronal. Isso pode resultar em problemas no movimento dos neurônios e na formação de estruturas cerebrais (Brooks & Henderson, 2021). Além disso, o consumo de álcool aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que contribuem para o estresse oxidativo. Esse estresse oxidativo pode levar à hipóxia fetal e à produção aumentada de radicais livres endoteliais, que agem como mensageiros secundários para alterar os processos transcriptômicos e inflamatórios (Brooks & Henderson, 2021).

A desregulação redox tem sido associada a processos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em neurônios, células da glia e suas células progenitoras. Essa desregulação redox pode afetar a migração de interneurônios inibitórios corticais, potencialmente por meio de mecanismos transcricionais e mitocondriais (Brooks & Henderson, 2021; Havdahl et al., 2022). Condições extracelulares reduzidas favorecem a proliferação de células progenitoras, enquanto condições oxidativas promovem a diferenciação celular e, em níveis extremos, a morte celular. Notavelmente, a presença de anormalidades redox relacionadas a níveis mais baixos do antioxidante glutatona pode prejudicar a proliferação e maturação de oligodendrócitos, fatores que têm sido associados a alterações da substância branca na esquizofrenia (Brooks & Henderson, 2021).

### **A conectividade subcortical alterada está associada ao risco poligênico no TDAH**

O estudo conduzido por Hermsillo et al. (2020), intitulado 'Polygenic Risk Score-Derived Subcortical Connectivity Mediates Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis', evidenciou uma significativa relação entre o escore de risco poligênico (PRS) e a conectividade funcional entre diferentes regiões cerebrais. Especificamente, o estudo identificou uma correlação entre o PRS e a conectividade entre o núcleo caudado direito e o córtex parietal, bem como entre o córtex occipital e o núcleo accumbens (Hermsillo et al., 2020; Kebets et al., 2019). Além de estar associada ao PRS, essa conectividade também se mostrou relacionada ao diagnóstico do TDAH (Hermsillo et al., 2020).

A análise revelou que a relação entre o núcleo caudado e a região parietal, em particular, teve um efeito de supressão estatística no estudo. Isso sugere que, quando a associação entre o PRS e o diagnóstico de TDAH foi considerada no modelo estatístico, a conectividade entre essas áreas foi intensificada (Hermsillo et al., 2020; Kebets et al., 2019).

A pesquisa apontou que crianças diagnosticadas com TDAH exibem uma redução nas conexões entre o córtex parietal superior em distâncias curtas e longas (Kebets et al., 2019). Os neurotransmissores dopamina, glutamato e GABA foram identificados como elementos-chave na interação entre o núcleo accumbens, o hipocampo e a amígdala (Hermosillo et al., 2020; Kebets et al., 2019). A dopamina desempenha um papel crucial na modulação da plasticidade sináptica no núcleo accumbens em resposta a estímulos emocionalmente significativos. Enquanto isso, o glutamato, principal neurotransmissor excitatório, é responsável pela transmissão de sinais entre o hipocampo, a amígdala e o núcleo accumbens. Por outro lado, o GABA, principal neurotransmissor inibitório, regula a atividade neuronal no núcleo accumbens e controla a integração de informações emocionais e de memória (Hermosillo et al., 2020; Kebets et al., 2019).

A conectividade alterada entre estas regiões cerebrais, incluindo o núcleo caudado, córtex parietal e núcleo accumbens, pode influenciar uma variedade de funções cognitivas e comportamentais (Kebets et al., 2019) que contribuem para a manifestação de sintomas de dificuldade de atenção, hiperatividade e impulsividade do TDAH (Hermosillo et al., 2020; Kebets et al., 2019). A redução nas conexões entre o córtex parietal superior em distâncias curtas e longas em crianças diagnosticadas com TDAH, conforme observado por Kebets et al. (2019), sugere uma disrupção na integração sensorial e na coordenação de processos cognitivos, como atenção e controle inibitório.

### **O risco genético e a exposição pré-natal estão associados ao TDAH**

O estudo intitulado 'Association of Maternal Neurodevelopmental Risk Alleles With Early-Life Exposures' de Leppert et al. (2019), destaca que o escore de risco poligênico (PRS) para o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) tem correlação com diversos fatores pré-natais. Entre eles estão infecções e níveis sanguíneos elevados de cádmio, junto com baixos níveis sanguíneos de mercúrio (Hg). Este último, possivelmente devido ao consumo reduzido de peixe por indivíduos com maior propensão ao TDAH (Leppert et al., 2019; Demontis et al., 2018).

A relação entre um maior escore de risco poligênico e uma baixa taxa de mercúrio no sangue materno pode parecer contra-intuitiva. Entretanto, essa associação pode ser explicada pelo fato de que o mercúrio é adquirido principalmente através do consumo de peixes. O consumo materno de peixe está inversamente relacionado à manifestação de fenótipos de TDAH (Leppert et al., 2019). Assim, os baixos níveis de mercúrio no sangue das mães podem indicar um baixo consumo de peixe, o que, por sua vez, está ligado a uma maior manifestação dos fenótipos de TDAH (Leppert et al., 2019).

Essa correlação entre os níveis de mercúrio e o escore de risco poligênico pode sugerir possíveis deficiências de nutrientes essenciais fornecidos pela dieta à base de peixe, tais como ácidos graxos ômega-3, vitaminas do complexo B e minerais como zinco e magnésio (Demontis et al., 2018). Estes nutrientes desempenham papéis cruciais na síntese de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina, os quais são essenciais para a regulação do humor, atenção e controle motor (Demontis et al., 2018). A

deficiência desses elementos pode impactar processos neurais como neurogênese, migração neuronal e sinaptogênese, conseqüentemente influenciando a comunicação entre neurônios e a plasticidade sináptica (Leppert et al., 2019).

Pesquisas recentes indicam que os ácidos graxos ômega-3 podem regular a expressão de genes ligados à inflamação e ao metabolismo cerebral. Este fato pode ter relevância em condições como o TDAH, especialmente em dietas que limitam o consumo de ácidos graxos ômega-3 em indivíduos com risco genético mais elevado (Demontis et al., 2018). Estudos anteriores já sugeriram uma origem genética para alguns eventos estressantes da vida e a existência de fatores de risco genéticos e ambientais compartilhados entre o estresse e transtornos neurológicos (Leppert et al., 2019; Demontis et al., 2018).

### **A desregulação epigenética materna aumenta o risco de transtornos do neurodesenvolvimento**

A pesquisa intitulada 'Maternal Epigenetic Dysregulation as a Possible Risk Factor for Neurodevelopmental Disorders' de Lintas et al. (2023), evidenciou uma metilação ampliada no promotor dos genes RELN e HTR1A em mães com Síndrome de Asperger em contraste com mães com TDAH e mães saudáveis. Para o gene MTHFR, a metilação do promotor foi substancialmente elevada nas mães com Síndrome de Asperger apenas quando comparadas às mães saudáveis (Lintas et al., 2023). Por outro lado, déficits no gene HTR1A que codifica o receptor de serotonina-1A têm sido associados à depressão e ansiedade em camundongos knockout heterozigotos e em seus descendentes (Lintas et al., 2023).

RELN é um gene que codifica uma glicoproteína que direciona a migração dos neurônios em desenvolvimento e modula a força sináptica para sustentar as funções cognitivas superiores relacionadas à aprendizagem e memória no cérebro adulto. A metilação anormal ou a hipermetilação de RELN pode impactar diretamente o neurodesenvolvimento da prole, implicando em distúrbios como TEA, esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão maior e doença de Alzheimer (Lintas et al., 2023).

Dificuldades com o transporte de moléculas BDNF e outras neurotrofinas da mãe através da barreira útero-placentária resultam em concentrações mais baixas de BDNF e outras neurotrofinas envolvidas na implantação do embrião, no desenvolvimento e maturação da placenta, na modulação do crescimento vascular e na imunidade materna, associadas à hipertensão arterial na gravidez e a uma maior incidência de Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) na prole (Clark et al., 2021; Lintas et al., 2023).

Nesse sentido, o fornecimento adequado de ácido fólico durante o período periconcepcional e o primeiro trimestre da gravidez é crucial para o desenvolvimento neurológico adequado. O ácido fólico atua como um doador de grupos metil, convertendo a homocisteína em metionina (Clark et al., 2021). A metionina é um precursor essencial da S-adenosilmetionina (SAM), que por sua vez é o doador universal de metil para processos

como a metilação do DNA, das histonas, do RNA, dos fosfolipídios e das proteínas (Clark et al., 2021).

Foi demonstrado que o gene MTHFR, que codifica a enzima metilenotetrahidrofolato redutase, é responsável pela conversão do 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5'-metiltetrahidrofolato, essencial para a conversão da homocisteína em metionina. Diferenças na concentração de isoformas de ácido fólico devido a variantes genéticas e/ou epigenéticas maternas de MTHFR que afetam a metilação do DNA e a síntese de nucleotídeos a jusante no embrião em desenvolvimento têm sido relatadas como contribuintes na patogênese de transtornos do desenvolvimento neurológico (Clark et al., 2021; Lintas et al., 2023).

### **A metilação do GFI1 está associada ao TDAH infantil, com possível ligação ao tabagismo materno**

O estudo de Miyake et al. (2021), intitulado 'DNA methylation of GFI1 as a mediator of the association between prenatal smoking exposure and ADHD symptoms at 6 years: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health', faz uma correlação entre o tabagismo das mães durante a gravidez e um maior risco de hiperatividade/desatenção nas crianças. Este estudo destaca a metilação do DNA na região do repressor transcricional independente do fator de crescimento 1 (GFI1) como um mediador significativo dessa relação (Miyake et al., 2021).

Segundo Miyake et al. (2021), a metilação do DNA em genes específicos influencia o baixo peso ao nascer e também está relacionada aos sintomas de TDAH na infância. O GFI1 é um repressor transcricional que desempenha um papel crucial no desenvolvimento e na oncogênese, além de estar envolvido na regulação da resposta imune da célula T auxiliar 1 (Th1) e no desenvolvimento das células T auxiliares 2 (Th2). Em relação ao TDAH, Miyake et al., (2018) e Miyake et al., (2021) destacam a alta comorbidade com distúrbios mediados por células Th1 e Th2.

Indivíduos com doenças atópicas, caracterizadas pela resposta imunológica hiperativa das células Th2, têm uma probabilidade 30-50% maior de desenvolver TDAH. A inflamação crônica induzida por citocinas pode afetar o desenvolvimento e a função de áreas cerebrais envolvidas na regulação da atenção e do comportamento, como o córtex pré-frontal e o estriado, através da neuroinflamação que atravessa a barreira hematoencefálica (Miyake et al., 2018; Miyake et al., 2021).

As alterações na função dos neurotransmissores e na plasticidade sináptica resultantes da inflamação no cérebro podem levar aos sintomas do TDAH, como falta de atenção, hiperatividade e impulsividade (Miyake et al., 2018; Miyake et al., 2021). Além disso, estudos genéticos sugerem que variações genéticas em genes que regulam o sistema imunológico e o desenvolvimento neuronal podem aumentar a susceptibilidade a ambos os problemas (Miyake et al., 2018; Miyake et al., 2021).

### **Modificações epigenéticas envolvem alterações na metilação, acetilação de histonas e miRNAs**

O trabalho de Peedicayil (2022), intitulado 'The Role of Epigenetics in the Pathogenesis and Potential Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder', apresenta evidências que sugerem a ocorrência de hipermetilação do DNA, aumento da desacetilação de histonas e anormalidades na expressão de microRNAs (miRNAs) em pacientes diagnosticados com TDAH (Peedicayil, 2022; Demontis et al., 2018). Regiões genéticas hipermetiladas, especificamente nos genes APOB e LPAR5, foram associadas à persistência do TDAH em contraste à remissão da condição (Peedicayil, 2022; Demontis et al., 2018).

Pesquisas recentes focaram em possíveis disparidades na metilação do promotor do transportador de noradrenalina em pacientes com TDAH comparados a indivíduos saudáveis. Foi identificado que uma seção específica do promotor do transportador de noradrenalina exibia maior metilação em pacientes com TDAH em comparação com o grupo controle (Peedicayil, 2022). Modificações epigenéticas no cérebro em desenvolvimento de camundongos com deficiência do receptor  $\beta$  do hormônio tireoidiano revelaram redução na produção de histona H3 acetilada na rafe dorsal destes animais, e um aumento significativo na quantidade de proteínas histona desacetilase (HDAC) no sistema mesolímbico, o que sugere um papel crítico na neurogênese e na regulação da proliferação e diferenciação de células progenitoras neuronais (Peedicayil, 2022).

Compreender essas modificações epigenéticas é crucial, já que os medicamentos utilizados para tratar o TDAH operam em níveis moleculares que podem influenciar essas mesmas vias (Peedicayil, 2022; Demontis et al., 2018). Estimulantes do sistema nervoso central, como anfetaminas e metilfenidato, elevam os níveis de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica ao inibir a recaptação desses neurotransmissores pelos transportadores pré-sinápticos e estimular a liberação desses neurotransmissores pelas células nervosas (Demontis et al., 2018). Estudos demonstraram que a anfetamina reduz a metilação global do DNA e eleva a acetilação da histona H4 no cérebro, além de afetar a expressão de miRNAs (Peedicayil, 2022).

De maneira semelhante, o metilfenidato afeta a metilação do DNA do gene DRD4 em jovens humanos com TDAH e a expressão de lncRNAs no córtex pré-frontal em ratos (Peedicayil, 2022). Outros medicamentos não-estimulantes, como a atomoxetina, inibem a reabsorção de noradrenalina e dopamina, e mostraram impactar os níveis séricos de miRNA-let-7 em crianças com TDAH (Peedicayil, 2022; Demontis et al., 2018). A clonidina e a guanfacina, utilizadas no tratamento do TDAH, agem no receptor  $\alpha 2$  adrenérgico no cérebro, enquanto a guanfacina atua nos receptores  $\alpha 2A$  pós-sinápticos, influenciando vias epigenéticas e contribuindo para a regulação da expressão gênica associada ao TDAH (Peedicayil, 2022). Estudos adicionais corroboram a necessidade de abordagens terapêuticas mais abrangentes e personalizadas para a complexidade dos mecanismos envolvidos no TDAH (Peedicayil, 2022).

### **O genótipo DAT1 tem impacto na atividade cerebral de crianças com TDAH**

O trabalho de Pineau et al. (2019), intitulado 'Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD', analisou a atividade cerebral em crianças com TDAH. O estudo constatou que indivíduos com o genótipo 10R do gene transportador de dopamina (DAT1) exibiam maior atividade cerebral relacionada à memória de trabalho em comparação aos portadores do genótipo 9R. Esta atividade elevada foi observada em áreas como os lobos parietal e temporal, o córtex visual ventral, o giro orbitofrontal e o núcleo caudado (Pineau et al., 2019).

Há um consenso na literatura científica de que o gene DAT1 apresenta um papel crucial na manifestação de comportamentos e patologias neuropsiquiátricas, incluindo o TDAH (Pineau et al., 2019; Bu et al., 2021). As variações no gene DAT1, especialmente o polimorfismo de repetição em tandem de número variável (VNTR), podem resultar em diferentes concentrações intracerebrais do transportador de dopamina (DAT), alterando assim a quantidade de dopamina disponível nas sinapses (Pineau et al., 2019).

Os resultados do estudo de Pineau et al. (2019) sugerem que os indivíduos homocigotos para o alelo 10R apresentam uma menor concentração de DAT, o que pode levar a um aumento na dopamina intra-sináptica em comparação aos portadores do alelo 9R. Por outro lado, vários estudos apontam que o alelo 9R pode estar associado a uma menor atividade cerebral em áreas relacionadas à memória de trabalho em crianças com TDAH, possivelmente devido a um aumento na afinidade do DAT por dopamina, resultando em uma eliminação mais rápida da dopamina na fenda sináptica (Pineau et al., 2019).

A extensão dos efeitos funcionais do polimorfismo DAT1 em indivíduos com alelos 9R e 10R ainda não é totalmente compreendida, mas parece estar relacionada com o equilíbrio inicial do sistema de dopamina no cérebro, onde a função cerebral pode ser afetada quando os níveis de dopamina estão excessivamente elevados ou baixos demais (Pineau et al., 2019; Bu et al., 2021).

### **Ratos com deleção do transportador de dopamina exibem alterações neurocomportamentais**

A pesquisa intitulada 'Dopamine transporter silencing in the rat: systems-level alterations in striato-cerebellar and prefrontal-midbrain circuits' de Reinwald et al. (2022), identificou duas características predominantes no comportamento de ratos com deleção homocigótica do transportador de dopamina (DAT-KO): hiperatividade e comportamento repetitivo sem finalidade (Reinwald et al., 2022). Esses comportamentos foram associados à diminuição do volume do estriado e ao aumento do volume cerebelar (Reinwald et al., 2022). Os resultados indicaram uma correlação positiva entre o volume do estriado e o comportamento repetitivo sem objetivo, sugerindo um papel desse componente na modulação da impulsividade (Reinwald et al., 2022).



Por outro lado, o volume cerebelar mostrou uma correlação inversa com esses comportamentos. Isso desafia a ideia de que o cerebelo se limita à coordenação motora, apontando para funções cognitivas e emocionais mediadas pelas áreas laterais cerebelares, como controle de atenção e planejamento de ações (Reinwald et al., 2022; Adinolfi et al., 2018). A pesquisa também identificou alterações nas conexões entre regiões como o córtex pré-frontal orbital, a região motora, a cingulada e o dorsoestriatal, que apresentaram deficiências na função cerebral total em ratos DAT-KO (Reinwald et al., 2022).

Isso foi associado a um aumento do volume cerebral e aos níveis elevados de mio-inositol, um componente das membranas celulares que atua como um segundo mensageiro no sistema neuronal (Reinwald et al., 2022). Os níveis aumentados de mio-inositol no córtex pré-cingulado, associados ao comportamento repetitivo, indicam um efeito adicional do silenciamento do transportador de dopamina (DAT) na função cerebral (Reinwald et al., 2022). A pesquisa indicou que o acúmulo excessivo de dopamina devido à deficiência de DAT leva a um aumento prolongado desse neurotransmissor, que perde seu valor informativo (Reinwald et al., 2022).

Os resultados também apontaram para hiperatividade em ratos DAT-KO, associada ao aumento dos níveis de dopamina no corpo estriado dorsal. Isso é consistente com estudos anteriores que indicam a neurotoxicidade resultante da exposição prolongada e excessiva à dopamina, causando alterações na estrutura sináptica e neurodegeneração pós-sináptica (Reinwald et al., 2022; Adinolfi et al., 2018). A comunicação integrada entre o mesencéfalo frontal e o equilíbrio da dopamina são requisitos necessários para o controle da inibição da ação (Reinwald et al., 2022).

A desinibição comportamental é uma característica comum da impulsividade no TDAH e da compulsividade no TOC, provavelmente resultante do desequilíbrio dopaminérgico e do controle reduzido (Reinwald et al., 2022). Interrupções na conectividade pré-frontal, frequentemente associadas à alteração da função da dopamina na esquizofrenia, foram observadas (Reinwald et al., 2022). A perda de volume do estriado em ratos DAT-KO foi associada à perda de interneurônios GABAérgicos, cuja degeneração pode contribuir para a hiperatividade e para a hiperconectividade cortical observada em TDAH, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar e esquizofrenia (Reinwald et al., 2022).

### **O risco poligênico do TDAH está ligado à segregação de redes funcionais cerebrais**

O estudo intitulado 'Polygenic risk score for attention-deficit/hyperactivity disorder and brain functional networks segregation in a community-based sample' de Sato et al. (2023), estabelece uma correlação entre o escore de risco poligênico para TDAH e a condição no início do estudo. Contudo, tal correlação não se manifestou no acompanhamento subsequente do estudo (Sato et al., 2023; Demontis et al., 2018). Uma hipótese levantada é que atrasos no desenvolvimento de redes funcionais, em particular a

rede cíngulo-opercular, poderiam ser a causa dos problemas de atenção devido à maturação tardia dessas redes (Sato et al., 2023).

Este atraso foi observado na diminuição da segregação de redes de atenção e na maturação de redes DMN (*Default Mode Network*) em pacientes com TDAH quando comparado com controles com desenvolvimento típico (Sato et al., 2023). As redes DMN formam conjunto de regiões cerebrais importantes para a instauração de processos psicológicos específicos de tarefas que envolvem introspecção e pensamento orientado internamente (Demontis et al., 2018; Sato et al., 2023).

Alterações de volume em regiões dopaminérgicas pré-frontais e subcorticais foram notadas, bem como hiperconectividade cortical e hipoconectividade mesencefálica (Demontis et al., 2018; Sato et al., 2023). Alterações em aminoácidos isolados ou múltiplos, que resultam em mudanças na hidrofobicidade, na estrutura das proteínas, na tensão da cadeia central e na força eletrostática, impactando a estabilidade da proteína, foram identificadas como possíveis contribuintes (Sato et al., 2023).

Destaca-se a proteína de retardo mental do X frágil (FMRP), que regula a tradução de seus ligantes de mRNA e cuja expressão programada controla a tradução de MAP1B durante a sinaptogênese ativa no cérebro neonatal (Demontis et al., 2018; Sato et al., 2023). A falta de regulação do FMRP pode levar a um aumento anormal da estabilidade dos microtúbulos, alterando a organização dinâmica do citoesqueleto neuronal (Demontis et al., 2018; Sato et al., 2023).

Os níveis globais e periféricos de metilação do DNA parecem estar correlacionados com essa manifestação (Demontis et al., 2018; Sato et al., 2023). A função das redes DMN e de atenção pode ser associada à instanciação de processos psicológicos específicos de tarefas, com a rede cíngulo-opercular apoiando o estado de alerta tônico e a manutenção do conjunto de tarefas (Demontis et al., 2018; Sato et al., 2023).

### **A metilação diferencial em TDAH adulto está associada a regiões de MHC e esquizofrenia**

O estudo intitulado 'Epigenome-wide Association Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adults' de van Dongen et al. (2019), explorou a metilação diferencial do DNA em relação aos sintomas de TDAH em adultos. As áreas de metilação diferencial significativas foram identificadas no registro de gêmeos na Holanda (NTR) e no Estudo Dunedin, sendo que 92% e 68% delas estavam associadas a lócus de características quantitativas (QTLs) de metilação e correlações entre níveis de metilação de DNA no sangue e no cérebro, respectivamente (van Dongen et al., 2019).

Entre as regiões diferencialmente metiladas (DMRs), seis foram encontradas no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), associadas à expressão de genes nessa região, incluindo C4A e C4B, que foram anteriormente implicados na esquizofrenia (Ehlinger et al., 2023; van Dongen et al., 2019). Duas DMRs no NTR estavam localizadas dentro de 100 quilobases e uma a cerca de 1 megabase de distância de polimorfismos de nucleotídeo

único (SNPs) associados à esquizofrenia, todos localizados na região do MHC (Ehlinger et al., 2023; Neumann et al., 2020).

No Estudo Dunedin, cinco DMRs estavam a uma distância de cerca de 1 megabase de SNPs associados à esquizofrenia, localizados nos cromossomos 6, 7 e 15 (van Dongen et al., 2019). Algumas das principais posições diferencialmente metiladas (DMPs) e DMRs mapearam genes associados a distúrbios psiquiátricos ou à biologia cerebral, como o CpG no gene AGAP1, que está envolvido no tráfego endossomal que influencia a morfologia dendrítica em células neuronais (van Dongen et al., 2019).

Uma hipótese sugerida é que os SNPs do AGAP1 podem alterar os níveis de metilação dos genes reguladores do tráfego endossomal, potencialmente levando ao silenciamento gênico e impactando a reciclagem de receptores e outras moléculas de sinalização na superfície celular (van Dongen et al., 2019). O estudo também observou que a falta de sobreposição com estudos anteriores, nos quais o nível de metilação no sangue do cordão umbilical prevê as trajetórias do TDAH na infância, indica que as associações epigenéticas relevantes para os sintomas do TDAH podem ser específicas da idade (van Dongen et al., 2019; Neumann et al., 2020).

### **Variações genômicas no ADGRL3 estão associadas ao TDAH**

Em um estudo recente, intitulado 'ADGRL3 genomic variation implicated in neurogenesis and ADHD links functional effects to the incretin polypeptide GIP' de Vidal et al. (2022), os pesquisadores identificaram que variações genéticas no gene ADGRL3, associadas ao TDAH em várias populações globalmente, poderiam ser classificadas como variantes patogênicas (Vidal et al., 2022; Zhang et al., 2021). O gene ADGRL3 é conhecido por influenciar a interação neuronal, a orientação dos axônios e a plasticidade sináptica, aspectos fundamentais no desenvolvimento do sistema nervoso central (Vidal et al., 2022).

Este gene também está relacionado ao sinal de adesão célula-célula, orientação de neurônios e transdução de sinal, sendo crucial para o desenvolvimento do sistema nervoso central durante a infância (Vidal et al., 2022; Zhang et al., 2021). Descobriu-se que variantes do ADGRL3 podem aumentar a suscetibilidade ao TDAH, influenciar o metabolismo cerebral e prever a gravidade do TDAH, bem como a co-ocorrência do TDAH com transtorno de conduta (TC), transtorno desafiador opositor (TDO), transtorno por uso de substâncias (SUD) e resposta ao tratamento com estimulantes (Vidal et al., 2022; Seino & Yamazaki, 2022).

O estudo também revelou que polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) no gene ADGRL3 interagem com o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), um hormônio polipeptídico gastro-intestinal que promove a proliferação celular e é expresso em vários órgãos e tecidos, incluindo o sistema nervoso central (Vidal et al., 2022; Seino & Yamazaki, 2022). Esta descoberta sugere um possível vínculo entre o TDAH e o diabetes mellitus, uma vez que o GIP tem sido associado à patogênese do diabetes mellitus (Vidal, et al., 2022).

Foi demonstrado que o receptor GIP (GIPR) aumenta o AMPc, resultando em um influxo de  $Ca^{+2}$  e na ativação da sinalização PKA-CREB em células  $\beta$ -pancreáticas (Vidal et al., 2022; Zhang et al., 2021). Os análogos do GIP também ativam a via cAMP-PKA-CREB, promovendo a sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos (Vidal et al., 2022; Zhang et al., 2021). A ativação do GIPR desencadeia uma sinalização antiapoptótica via sinalização p38-MAPK e JNK (Vidal et al., 2022). Este mecanismo pode influenciar a neuroplasticidade durante a embriogênese, e o papel do GIP no metabolismo da glicose pode ser um fator etiológico importante no TDAH, bem como um fator patogênico que liga o TDAH e distúrbios metabólicos como o diabetes mellitus (Vidal et al., 2022).

### **A deficiência de Shati/Nat8l está ligada à disfunção dopaminérgica na atenção**

O trabalho de Wulaer et al. (2020) apresenta a descoberta de que a deficiência de Shati/Nat8l, um elemento chave na síntese e liberação de dopamina no córtex pré-frontal e estriado, pode levar a alterações na neurogênese e no comportamento atencional. A pesquisa sugere que a deficiência de Shati/Nat8l resulta em disfunção dopaminérgica no giro dentado do hipocampo, influenciando a produção de novos neurônios e levando a comportamentos semelhantes aos observados no TDAH (Wulaer et al., 2020).

Essa deficiência na via dopaminérgica é atribuída à regulação negativa da dopamina, um processo que pode impactar a neurogênese. Os pesquisadores observaram que a metillicaconitina e um antagonista do receptor D1 da dopamina conseguem bloquear o efeito da galantamina, conhecida por aumentar a disponibilidade de acetilcolina no cérebro e melhorar funções cognitivas (Wulaer et al., 2020). Isso indica que a melhoria proporcionada pela galantamina no comprometimento da atenção, causado pela deficiência de Shati/Nat8l, pode estar ligada à ativação de receptores D1, que ocorre após o aumento da liberação de dopamina no hipocampo através do receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  (Zoli et al., 2018).

Estudos anteriores demonstraram que o receptor D1 da dopamina e o receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  desempenham papéis significativos na neurogênese. O receptor D1 da dopamina estimula a proliferação de células progenitoras neurais por meio da ativação da via de sinalização do AMPc e da expressão de fatores de crescimento neural (Zoli et al., 2018). Por outro lado, o receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  promove a sobrevivência celular e a diferenciação de células progenitoras neurais através da ativação da via de sinalização da MAPK (Wulaer et al., 2020).

Em contraste, o receptor D2 possui efeitos inibitórios na proliferação de células progenitoras neurais, resultando em efeitos variados na regulação da neurogênese (Wulaer et al., 2020). A pesquisa sugere que a diminuição da dopamina no hipocampo pode estar ligada à regulação negativa das vias de sinalização do receptor D1 da dopamina e do receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ , afetando a neurogênese e a atenção em camundongos com deficiência de Shati/Nat8l (Wulaer et al., 2020).

### **Análise dos dados obtidos**

Existe um considerável consenso entre os diversos estudos que convergem para a compreensão dos principais fatores subjacentes à manifestação de condições como o TDAH e outras neuropatologias. Essa consonância de pesquisas aponta para múltiplos loci de susceptibilidade genética associados ao TDAH, indicando que a interação entre fatores genéticos e ambientais pode contribuir significativamente na etiologia dessas condições.

Balestrieri et al. (2019) enfatizam o papel dos retrovírus endógenos humanos (HERVs) no neurodesenvolvimento. Eles sugerem que a expressão anormal desses elementos pode impactar vias de desenvolvimento e função do sistema nervoso, incluindo a transmissão glutamatérgica. É demonstrado que os HERVs podem interagir com o sistema imunológico e responder a estímulos externos, contribuindo para desvios no processo de neurodesenvolvimento.

Beer et al. (2022) focam nas complicações gestacionais, como parto prematuro e pré-eclâmpsia, e sua relação com o desenvolvimento cerebral fetal. Eles sugerem que esses fatores podem desencadear respostas inflamatórias que impactam o desenvolvimento cerebral do feto, levando a um aumento na incidência de TDAH na prole. Esses processos inflamatórios podem comprometer a oxigenação do cérebro e afetar as vias inflamatórias e neurogênicas, fundamentais para a formação adequada de sinapses e neurogênese.

Bögi et al. (2019) e Cecil & Nigg (2022) concordam sobre o papel crucial dos processos epigenéticos na modulação da expressão gênica durante o desenvolvimento neural. No entanto, enquanto Bögi et al. (2019) destacam a redução da atividade dos canais de potássio, Cecil & Nigg (2022) enfatizam a influência do DNA metilado (DNAm) na regulação das regiões genômicas. Isso sugere que estressores ou exposição a toxinas podem induzir alterações no padrão de metilação do DNA, que podem ter efeitos no silenciamento gênico e aumentar a suscetibilidade a transtornos neuropsiquiátricos.

Em relação às vias de sinalização, Cai et al. (2021) e Grimm et al. (2022) concordam sobre a relevância da sinalização dopaminérgica, embora apresentem divergências quanto aos mecanismos e implicações. Cai et al. (2021) propõem que a disfunção da via das catecolaminas que se projeta para o córtex frontal e pré-frontal esteja relacionada à patogênese do TDAH. Por outro lado, Grimm et al. (2022) sugerem que a genética dos circuitos de dopamina influencia a interação entre o corpo estriado e o córtex, através de projeções GABAérgicas e GABAérgicas-glutamatérgicas.

Além das correspondências já mencionadas, há um consenso em relação à influência dos processos epigenéticos. Tanto Bögi et al. (2019) quanto Cecil & Nigg (2022) destacam a influência destes processos na modulação da expressão gênica durante o desenvolvimento neural e no contexto de disfunções como TDAH. No entanto, eles divergem em relação aos mecanismos específicos: Bögi et al. (2019) focam na redução da atividade dos canais de potássio devido à hipermetilação dos promotores de genes, enquanto Cecil & Nigg (2022) discutem o papel do DNA metilado (DNAm) na regulação de regiões genômicas.

Outra discrepância importante diz respeito à maturação das redes funcionais cerebrais. Sato et al. (2023) e van Dongen et al. (2019) examinam o impacto do TDAH na organização cerebral, mas divergem nos mecanismos. Sato et al. (2023) sugerem que atrasos no desenvolvimento da rede cíngulo-opercular e DMN são responsáveis pelos déficits de atenção, observando uma diminuição na segregação dessas redes em pacientes com TDAH. Em contraste, van Dongen et al. (2019) focam na metilação diferencial do DNA como um fator crítico nos sintomas de TDAH em adultos. Enquanto Sato et al. (2023) enfatizam a maturação tardia das redes funcionais como um fator chave, van Dongen et al. (2019) apontam para mudanças epigenéticas que podem modular a expressão gênica e, conseqüentemente, afetar a função cerebral em adultos com TDAH.

### Considerações Finais

Os mecanismos moleculares e epigenéticos foram amplamente presentes nas avaliações dos artigos, especialmente àqueles relacionados à hipermetilação dos promotores de genes relacionados ao TDAH, variações no gene DAT1 (também conhecido como SLC6A3), alterações nos canais de potássio (como KCNQ2 e KCNJ6), entre outros. Tal como ocorre em outros distúrbios, esses mecanismos embasaram aspectos mais amplos que proporcionaram uma compreensão maior das relações causais envolvendo regiões cerebrais específicas. A apreciação dessas influências foi utilizada pelos autores para embasar e delinear aspectos moleculares de relações funcionais com regiões cerebrais, onde ocorreram as principais descobertas e disparidades que geraram a discussão dos textos. Os resultados deste estudo apontam para uma associação significativa entre a atividade cerebral alterada e a modulação genética da dopamina, com implicações diretas nas funções cognitivas e emocionais de áreas-chave de ativação alterada. Isso indica que a atividade cerebral alterada nas áreas frontal-subcorticais pode estar correlacionada à quantidade de dopamina modulada geneticamente, sugerindo que variações na função dopaminérgica em crianças com TDAH têm o potencial de afetar centros de conectividade proeminentes, envolvidos nos déficits de atenção, problemas de memória e aprendizado, e manifestações de hiperatividade.

### Referências bibliográficas

Adinolfi, A., Carbone, C., Leo, D., Gainetdinov, R. R., Laviola, G., & Adriani, W. Novelty-related behavior of young and adult dopamine transporter knockout rats: Implication for cognitive and emotional phenotypic patterns. *Genes, Brain and Behavior*, 17(4), e12463, 2018.

Balestrieri, E., Matteucci, C., Cipriani, C., Grelli, S., Ricceri, L., Calamandrei, G., & Vallebona, P. S. Endogenous Retroviruses Activity as a Molecular Signature of Neurodevelopmental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6050, 2019.

Bandoli, G., Coles, C., Kable, J., Jones, K., Delker, E., Wertelecki, W., ... & Chambers, C. Alcohol-related dysmorphic features as predictors of neurodevelopmental delay in infants and preschool-aged children: results from a birth cohort in Ukraine. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 46(12), 2236-2244, 2022.

- Beer, R. J., Cnattingius, S., Susser, E. S., & Villamor, E. Associations of preterm birth, small-for-gestational age, preeclampsia and placental abruption with attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring: Nationwide cohort and sibling-controlled studies. *Acta Paediatrica*, 111(8), 1546-1555, 2022.
- Bögi, E., Belovičová, K., Moravčíková, L., Csatlósová, K., Dremencov, E., Lacinova, L., & Dubovicky, M. Pre-gestational stress impacts excitability of hippocampal cells in vitro and is associated with neurobehavioral alterations during adulthood. *Behavioural Brain Research*, 375, 112131, 2019.
- Brigas, H., Ribeiro, M., Coelho, J., Gomes, R., Gómez-Murcia, V., Carvalho, K., ... & Ribot, J. Il-17 triggers the onset of cognitive and synaptic deficits in early stages of Alzheimer's disease. *Cell Reports*, 36(9), 109574, 2021.
- Brooks, A., & Henderson, B. Systematic review of nicotine exposure's effects on neural stem and progenitor cells. *Brain Sciences*, 11(2), 172, 2021.
- Bu, M., Farrer, M. J., & Khoshbouei, H. Dynamic control of the dopamine transporter in neurotransmission and homeostasis. *NPJ Parkinson's Disease*, 7(1), 22, 2021.
- Cai Y, Xing L, Yang T, Chai R, Wang J, Bao J, Shen W, Ding S, Chen G. The neurodevelopmental role of dopaminergic signaling in neurological disorders. *Neuroscience Letters*, 741(8), 135540, 2021.
- Campbell, R., & Wood, M. How the epigenome integrates information and reshapes the synapse. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 133-147, 2019.
- Cecil, C. A. M., & Nigg, J. T. Epigenetics and ADHD: Reflections on Current Knowledge, Research Priorities and Translational Potential. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 26(6), 581-606, 2022.
- Clark, D. F., Schmelz, R., Rogers, N., Smith, N. E., & Shorter, K. R. Acute high folic acid treatment in SH-SY5Y cells with and without MTHFR function leads to gene expression changes in epigenetic modifying enzymes, changes in epigenetic marks, and changes in dendritic spine densities. *PLoS One*, 16(1), e0245005, 2021.
- Degirmencioglu, H., B, S., Üstünyurt, Z., & Oguz, S. Influence of maternal preeclampsia on neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Gynecology Obstetrics and Reproductive Medicine*, 24(2), 99-103, 2018.
- Demontis, D., Walters, R., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T., Agerbo, E., ... & Neale, B. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63-75, 2018.
- Ehlinger, J. V., Goodrich, J. M., Dolinoy, D. C., Watkins, D. J., Cantoral, A., Mercado-García, A., Téllez-Rojo, M. M., & Peterson, K. E. Associations between blood leukocyte DNA methylation and sustained attention in mid-to-late childhood. *Epigenomics*, 15(19), 965-981, 2023.
- Faraone, S., & Larsson, H. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575, 2018.
- Ghirardi, L., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Freitag, C., Franke, B., Asherson, P., ... & Larsson, H. The Familial Co-aggregation of ASD and ADHD: A Register-Based Cohort Study. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 257-262, 2017.
- Gontier, G., Iyer, M., Shea, J., Bieri, G., Wheatley, E., Ramalho-Santos, M., ... & Villeda, S. Tet2 rescues age-related regenerative decline and enhances cognitive function in the adult mouse brain. *Cell Reports*, 22(8), 1974-1981, 2018.

- Grimm, O., Thomä, L., Kranz, T. M., & Reif, A. Is genetic risk of ADHD mediated via dopaminergic mechanism? A study of functional connectivity in ADHD and pharmacologically challenged healthy volunteers with a genetic risk profile. *Translational Psychiatry*, 12(1), 264, 2022.
- Gröger, V., Emmer, A., Staeger, M., & Cynis, H. Endogenous retroviruses in nervous system disorders. *Pharmaceuticals*, 14(1), 70, 2021.
- Gumusoglu, S. B., Chilukuri, A. S. S., Santillan, D. A., Santillan, M. K., & Stevens, H. E. Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Preeclampsia Exposure. *Trends in Neurosciences*, 43(4), 253-268, 2020.
- Hamza, M., Halayem, S., Bourgo, S., Daoud, M., Charfi, F., & Belhadj, A. Epigenetics and ADHD: Toward an Integrative Approach of the Disorder Pathogenesis. *Journal of Attention Disorders*, 23(7), 655-664, 2017.
- Havdahl, A., Wootton, R. E., Leppert, B., Riglin, L., Ask, H., Tesli, M., ... & Stergiakouli, E. Associations Between Pregnancy-Related Predisposing Factors for Offspring Neurodevelopmental Conditions and Parental Genetic Liability to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, and Schizophrenia: The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). *JAMA Psychiatry*, 79(8), 799-810, 2022.
- Hermosillo, R. J. M., Mooney, M. A., Fezcko, E., Earl, E., Marr, M., Sturgeon, D., ... & Fair, D. A. Polygenic Risk Score-Derived Subcortical Connectivity Mediates Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis. *Biological Psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*, 5(3), 330-341, 2020.
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., ... & Mu, D. Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), 2018.
- Kebets, V., Holmes, A., Orban, C., Tang, S., Li, J., Sun, N., ... & Yeo, B. Somatosensory-motor dysconnectivity spans multiple transdiagnostic dimensions of psychopathology. *Biological Psychiatry*, 86(10), 779-791, 2019.
- Leppert, B., Havdahl, A., Riglin, L., Jones, H. J., Zheng, J., Davey Smith, G., ... & Stergiakouli, E. Association of Maternal Neurodevelopmental Risk Alleles With Early-Life Exposures. *JAMA Psychiatry*, 76(8), 834-842, 2019.
- Lintas, C., Cassano, I., Azzarà, A., Stigliano, M. G., Gregorj, C., Sacco, R., & Gurrieri, F. Maternal Epigenetic Dysregulation as a Possible Risk Factor for Neurodevelopmental Disorders. *Genes (Basel)*, 14(3), 585, 2023.
- Madadi Asl, M., Vahabie, A. H., & Valizadeh, A. Dopaminergic Modulation of Synaptic Plasticity, Its Role in Neuropsychiatric Disorders, and Its Computational Modeling. *Basic and Clinical Neuroscience*, 10(1), 1-12, 2019.
- McGeachy, M., Daniel, J., & Gaffen, S. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*, 50(4), 892-906, 2019.
- Miyake, K., Kawaguchi, A., Miura, R., Kobayashi, S., Tran, N. Q. V., Kobayashi, S., ... Yamagata, Z., & Kishi, R. Association between DNA methylation in cord blood and maternal smoking: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Scientific Reports*, 8(1), 5654, 2018.
- Miyake, K., Miyashita, C., Ikeda-Araki, A., Miura, R., Itoh, S., Yamazaki, K., & Kishi, R. DNA Methylation of GF11 as a Mediator of the Association between Prenatal Smoking Exposure and ADHD Symptoms at 6 Years: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Clinical Epigenetics*, 13(1), 74, 2021.
- Mooney, M., Ryabinin, P., Wilmot, B., Bhatt, P., Mill, J., & Nigg, J. Large Epigenome-Wide Association Study of Childhood ADHD Identifies Peripheral DNA Methylation Associated with Disease and Polygenic Risk Burden. *Translational Psychiatry*, 10(1), 2020.



- Neumann, A., Walton, E., Alemany, S., Cecil, C., González, J. R., Jima, D. D., ... Tiemeier, H. Association between DNA methylation and ADHD symptoms from birth to school age: a prospective meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 10(1), 398, 2020.
- Nist, M., & Pickler, R. An Integrative Review of Cytokine/Chemokine Predictors of Neurodevelopment in Preterm Infants. *Biological Research for Nursing*, 21(4), 366-376, 2019.
- Palladino, V., McNeill, R., Reif, A., & Kittel-Schneider, S. Genetic Risk Factors and Gene–Environment Interactions in Adult and Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Genetics*, 29(3), 63-78, 2019.
- Peedicayil, J. The Role of Epigenetics in the Pathogenesis and Potential Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Current Neuropharmacology*, 20(9), 1642-1650, 2022.
- Pineau, G., Villemonteix, T., Slama, H., Kavec, M., Balériaux, D., Metens, T., Baijot, S., Mary, A., Ramoz, N., Gorwood, P., Peigneux, P., & Massat, I. (2019). Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, 92, 103430, 2019.
- Reinwald, J. R., Gass, N., Mallien, A. S., Sartorius, A., Becker, R., Sack, M., & Gass, P. Dopamine Transporter Silencing in the Rat: Systems-Level Alterations in Striato-Cerebellar and Prefrontal-Midbrain Circuits. *Molecular Psychiatry*, 27(4), 2329-2339, 2022.
- Sánchez-Lafuente, C., Kalynchuk, L., Caruncho, H., & Ausió, J. The Role of MeCP2 in Regulating Synaptic Plasticity in the Context of Stress and Depression. *Cells*, 11(4), 748, 2022.
- Sato, J. R., Biazoli, C. E., Bueno, A. P. A., Caye, A., Pan, P. M., Santoro, M., & Rohde, L. A. Polygenic Risk Score for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Brain Functional Networks Segregation in a Community-Based Sample. *Genes, Brain, and Behavior*, 22(2), e12838, 2023.
- Seino, Y., & Yamazaki, Y. Roles of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Diet-Induced Obesity. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(7), 1122-1128, 2022.
- Shallie, P. D., & Naicker, T. The Placenta as a Window to the Brain: A Review on the Role of Placental Markers in Prenatal Programming of Neurodevelopment. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 73, 41-49, 2019.
- Smith, A., Mick, E., & Faraone, S. Advances in Genetic Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 11(2), 143-148, 2009.
- van Dongen, J., Zilhão, N. R., Sugden, K., BIOS Consortium, Hannon, E. J., Mill, J., & Boomsma, D. I. Epigenome-Wide Association Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adults. *Biological Psychiatry*, 86(8), 599-607, 2019.
- Vidal, O. M., Vélez, J. I., & Arcos-Burgos, M. ADGRL3 Genomic Variation Implicated in Neurogenesis and ADHD Links Functional Effects to the Incretin Polypeptide GIP. *Scientific Reports*, 12(1), 15922, 2022.
- Wong, C., Caspi, A., Williams, B., Craig, I., Houts, R., Ambler, A., ... & Mill, J. A Longitudinal Study of Epigenetic Variation in Twins. *Epigenetics*, 5(6), 516-526, 2010.
- World Health Organization. *Autism Spectrum Disorders Fact Sheet*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>, 2019.

Wulaer, B., Kunisawa, K., Hada, K., Jaya Suento, W., Kubota, H., Iida, T., & Nabeshima, T. Shati/Nat8l Deficiency Disrupts Adult Neurogenesis and Causes Attentional Impairment Through Dopaminergic Neuronal Dysfunction in the Dentate Gyrus. *Journal of Neurochemistry*, 157(3), 642-655, 2021.

Zhang, Q., Delessa, C. T., Augustin, R., Bakhti, M., Colldén, G., Drucker, D. J., ... Müller, T. D. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metabolism*, 33(4), 833-844.e5, 2021.

Zoli, M., Pucci, S., Vilella, A., & Gotti, C. Neuronal and Extraneuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Current Neuropharmacology*, 16(4), 338-349, 2018.

<sup>1</sup>Matheus Felipe Pardim, discente

<sup>2</sup>Sandro José Conde, Professor Ensino básico tecnológico

<sup>1</sup> <sup>2</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Estado de São Paulo – Campus São Roque, e-mail de contato: matheuspbiology@gmail.com

Este artigo:

Recebido em: 02/12/2023

Aceito em: 25/07/2024

### Como citar este artigo:

PARDIM, M. F; CONDE, S J. Revisão dos mecanismos genéticos e epigenéticos na patogênese do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e outros distúrbios do neurodesenvolvimento. *Scientia Vitae*, v.18 n.46 ano 11 p.01-34 – jul./ago./set. 2024.