

Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

J.A. Ramos-Quiroga^{a,b}, M. Ribasés-Haro^a, R. Bosch-Munsó^a, B. Cormand-Rifà^c, M. Casas^{a,b}

AVANCES GENÉTICOS EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Resumen. Objetivo. Actualizar los conocimientos existentes sobre las bases genéticas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). La presentación se centrará especialmente en los datos recientes sobre adultos. Desarrollo y conclusiones. El TDAH es uno de los trastornos neuropsiquiátricos de mayor prevalencia en la población general en la infancia. Durante los últimos años se ha puesto de manifiesto su frecuente progresión a la edad adulta. Los resultados de los estudios familiares, de gemelos y de niños adoptados demuestran un elevado grado de agregación familiar. Los trabajos en genética molecular han mostrado asociaciones positivas con diferentes polimorfismos genéticos de sistemas de neurotransmisión implicados en la fisiopatología del TDAH, principalmente con el dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). La etiología del TDAH es todavía poco conocida, pero los diferentes trabajos publicados en torno a las bases genéticas del trastorno indican que presenta una alta carga genética, de herencia compleja, y modulada por factores ambientales. El TDAH en adultos puede ser un buen modelo para el estudio de las bases genéticas del TDAH. [REV NEUROL 2007; 44 (Supl 3): S51-2]

Palabras clave. Adultos. Déficit de atención. Genética. Hiperactividad. Revisión. TDAH.

INTRODUCCIÓN

A lo largo del presente año se cumple el centenario de la publicación de la primera edición del *Compendio de psiquiatría infantil* del catedrático español Augusto Vidal Parera [1]. En aquel entonces realizó una precisa descripción clínica del comportamiento de niños que padecían lo que hoy en día denominamos trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Durante los últimos años se han publicado diferentes trabajos que han aportado sólidas evidencias de la validez del diagnóstico del TDAH en adultos [2]. Los estudios familiares, de gemelos y de niños adoptados demuestran un elevado grado de agregación familiar [3,4]. Estos resultados sitúan al TDAH como un trastorno neuropsiquiátrico de elevada carga genética.

DESARROLLO

Los trabajos clínicos realizados por diferentes grupos han mostrado que el TDAH presenta un elevado grado de agregación familiar [3,4]. Los estudios de gemelos ofrecen valores de concordancia entre el 50% y el 80% en gemelos monocigóticos, y alrededor del 30% en gemelos dicigóticos, datos que permiten calcular valores de heredabilidad en torno al 60-70% [5]. El TDAH es un trastorno con una etiología compleja, causado por la contribución aditiva de varios genes de efecto menor y factores ambientales [6]. La acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes [5].

En torno al TDAH, uno de los aspectos que más interés y a la vez controversia ha generado entre los clínicos es la persistencia o no del trastorno más allá de la adolescencia. En la actualidad, este aspecto está suficientemente contrastado, ya que los estudios de seguimiento hasta la edad adulta muestran una persistencia del TDAH superior al 50% [2]. Los ensayos clínicos realizados en muestras de adultos con metilfenidato o atomoxetina han mostrado respuestas similares a las referidas en niños y adolescentes [2]. Por otra parte, los estudios clínicos han evidenciado que el 15% de niños con TDAH tiene algún padre con TDAH, mientras que la prevalencia de TDAH es superior, de un 57%, entre los hijos de padres con TDAH [7]. En el mismo sentido, el grupo de Biederman observó una prevalencia de TDAH cuatro veces mayor entre los padres de los adolescentes en los que persistía el trastorno desde la infancia, en comparación con los familiares de los pacientes en los cuales el TDAH remitió en la adolescencia [8]. Faraone afirma que, desde una perspectiva familiar, no sólo el diagnóstico de TDAH en adultos es válido, sino que con los datos actuales puede ser un diagnóstico incluso más válido que el de TDAH en la infancia [9].

Los estudios sobre genética molecular del TDAH incluyen algunos análisis de ligamiento a escala genómica en familias, pero sobre todo estudios de asociación con genes candidatos. Estos últimos se han centrado en los sistemas de neurotransmisión relacionados con la fisiopatología del trastorno o con la respuesta favorable a psicofármacos. El sistema dopaminérgico es uno de los más estudiados, y el gen más consistentemente asociado al TDAH es el gen del receptor dopaminérgico D4 [9]. El gen del transportador presináptico de dopamina (DAT1) también se ha asociado de forma repetida en distintos estudios. Otros genes del sistema dopaminérgico que se han implicado en el TDAH son el del receptor DRD5 y la dopamina β-hidroxilasa (DBH), esta última común también al sistema noradrenérgico [10]. El sistema serotoninérgico también se ha implicado desde un punto de vista molecular, a través de los genes del transportador presináptico de serotonina (5HTT), del receptor serotoninérgico 5HT1B y de la proteína neuronal SNAP-25 [10]. Los

Aceptado: 24.04.07.

^a Servicio de Psiquiatría. Programa Integral del Déficit de Atención en Adultos. Hospital Universitari Vall d'Hebron. ^b Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. ^c Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. Edif. Antigua Escuela de Enfermería. 5.ª planta. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 894 587. E-mail: jaramos@vhebron.net

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

receptores noradrenérgicos α_2A (ADRA2A) y α_2C (ADRA2C) se han asociado con el trastorno [9]. Los resultados con el gen que codifica la catecol-O-metil transferasa (COMT) han sido dispares, mientras que se obtienen en general datos positivos con el gen de la monoamina oxidasa A (MAOA) [9]. Dentro del grupo de las neurotrofinas se han realizado estudios con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), con resultados discrepantes [11].

Se han obtenido distintos modelos animales que sugieren también la implicación de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico, entre otros, en el TDAH. Así, los ratones *knockout* para los genes *DAT1*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *COMT*, *BDNF*, *5HT1B* y *5HT4* presentan combinaciones de rasgos relacionados con la patología, como la hiperactividad, la

agresividad, la ansiedad o incluso una buena respuesta terapéutica a algunos psicoestimulantes [12].

El TDAH también es un buen modelo de estudio para evidenciar la interacción entre la carga genética y factores ambientales, como el fumar o beber durante el embarazo [13,14].

CONCLUSIONES

El TDAH es un trastorno con una elevada carga genética, de herencia compleja y modulada por factores ambientales. Las muestras de adultos con TDAH pueden ser un buen modelo para el estudio de las bases genéticas del trastorno. Los genes del sistema dopaminérgico *DRD4* y *DAT1* son los que más ampliamente se han asociado al TDAH.

BIBLIOGRAFÍA

- Vidal Parera A. Compendio de psiquiatría infantil. Barcelona: Librería del Magisterio; 1907.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munsó R, Castells-Cervelló X, Nogueira-Morais M, García-Giménez E, Casas-Brugué M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol* 2006; 42: 600-6.
- Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 978-87.
- Hechtman LT. Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review. *Can J Psychiatry*; 1996 41: 350-60.
- Bayes M, Ramos-Quiroga JA, Cormand B, Hervás-Zúñiga A, Del Campo M, Durán-Taulería E, et al. Genotipado a gran escala en la investigación del trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*; 2005; 40 (Suppl 1): S187-90.
- Comings DE, Gade-Andavolu R, González N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000; 58: 31-40.
- Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Keily K, et al. High risk for attention-deficit/hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 431-5.
- Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Curtin S, Chen L, Marris A, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD: results from a four-year prospective follow-up study of ADHD children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 343-51.
- Faraone SV. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27: 303-21.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-23.
- Xu X, Mill J, Zhou K, Brookes K, Chen CK, Asherson P. Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Taiwanese samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144: 83-6.
- Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2005; 15: 1-9.
- Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Pediatr* 2003; 43: 104-10.
- Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 74-81.

GENETIC ADVANCES IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Summary. Aim. To update the knowledge currently available on the genetic foundations of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The presentation will focus especially on recent data concerning adults. Development and conclusions. ADHD is one of the most prevalent neuropsychiatric disorders among the general childhood population. In recent years it has been shown that it often progresses into adulthood. The results from studies of families, twins and adopted children display a high degree of familial aggregation. Molecular genetics studies have brought to light positive associations with different genetic polymorphisms in neurotransmitter systems involved in the pathophysiology of ADHD, mainly with the dopaminergic, serotonergic and noradrenergic, and neurotrophins such as the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). The causation of ADHD is still largely unknown but the different studies published to date dealing with the genetic foundations of the disorder suggest that genetics play an important role, its inheritance is complex and it is modulated by environmental factors. ADHD in adults can be a good model for studying the genetic foundations of ADHD. [REV NEUROL 2007; 44 (Supl 3): S51-2]

Key words. ADHD. Adults. Attention deficit. Genetics. Hyperactivity. Review.