

Bases genéticas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Cristina Sánchez-Mora, Marta Ribasés, Fernando Mulas, César Soutullo, Anna Sans, Montserrat Pàmias, Miguel Casas, Josep Antoni Ramos-Quiroga

Objetivo. Realizar una actualización del principal grupo de genes que se ha relacionado con la susceptibilidad al trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) o con la respuesta farmacológica a distintos fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH, en diversos estudios de asociación y metaanálisis.

Desarrollo. Diferentes estudios han avalado la importancia de la carga genética en la susceptibilidad a presentar TDAH. Los trabajos realizados señalan genes del sistema dopaminérgico como el gen que codifica para el transportador de dopamina (*DAT1* o *SLC6A3*) y para el receptor D_4 de dopamina (*DRD4*); del sistema noradrenérgico, como el gen codificante del receptor adrenérgico α_{2A} (*ADRA2A*), el gen *COMT* que codifica para la enzima catecol-O-metiltransferasa y el gen que codifica para la trofina 3 (*LPHN3*), como genes candidatos a participar en la susceptibilidad al TDAH, implicados en la respuesta farmacológica así como en el riesgo de presentar trastornos de conducta asociados. Por otra parte, los genes implicados en la regulación del metabolismo de los fármacos utilizados en el tratamiento a TDAH, tales como el gen *CYP2D6* y el gen *CES1*, participan en la eficiencia y la tolerancia a estos psicofármacos.

Conclusiones. Aunque en los últimos años se ha incrementado el número de estudios farmacogenéticos realizados acerca del TDAH, los resultados obtenidos son dispares entre ellos. Son necesarios estudios integradores y metaanalíticos para poder desarrollar un tratamiento más personalizado del TDAH.

Palabras clave. *ADRA2A*. *CES1*. *COMT*. *DAT1*. *DRD4*. Genética. *LPHN3*. *OPRM1*. TDAH.

Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es la patología infantil del neurodesarrollo más frecuente en las consultas tanto de psiquiatría como de neurología infantil, y afecta a un 5-7% de los niños, valor que supone al menos un afectado en cada aula escolar [1,2]. Se estima que dos tercios continuarán con sintomatología en la edad adulta, un 15% presentará el diagnóstico completo y un 50% lo hará en remisión parcial [3,4]. El TDAH puede afectar de forma significativa a la adaptación académica, familiar, social y laboral de las personas que lo padecen, con lo que genera unos elevados costes económicos y sociales [5]. En la actualidad se dispone de tratamientos psicológicos y farmacológicos eficaces para el TDAH tanto en la infancia como en la edad adulta [5-7]. A pesar de ello, en la mayor parte de países existe un infradiagnóstico e infratratamiento de éste, fundamentalmente en la adolescencia y en la edad adulta [5,8,9].

La revolución genómica desarrollada en los últimos años ha facilitado una gran cantidad de información genética que ha permitido ampliar el cono-

cimiento de enfermedades complejas tales como el TDAH. Aunque se han realizado diversos estudios genéticos sobre el trastorno, actualmente se desconocen las causas exactas, y se acepta que el TDAH es un trastorno complejo donde participan tanto factores ambientales, que explicarían el 20-30% de la variabilidad fenotípica observada, como factores genéticos de riesgo, que explicarían el 70- 80% de la variabilidad [10,11]. Estudios familiares, estudios realizados en mellizos y estudios de adopción han estimado una heredabilidad media del TDAH del 76% [12].

Con la finalidad de identificar los factores genéticos implicados en la etiología del TDAH se han llevado a cabo diferentes estrategias de análisis que incluyen estudios de asociación, estudios de ligamiento y estudios en modelos animales. En la actualidad los estudios de asociación suponen la aproximación más utilizada. Desde la primera publicación en el año 1995 de un estudio de asociación realizado en el TDAH y el transportador de dopamina (*SLC6A3*) [13], se ha llevado a cabo una gran cantidad de estudios de asociación en distintos genes candidatos a participar en la susceptibili-

Laboratorio de Psiquiatría Genética; Vall d'Hebron Institut de Recerca; Barcelona (C. Sánchez-Mora, M. Ribasés). Servicio de Psiquiatría; Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (C. Sánchez-Mora, M. Ribasés, M. Casas, J.A. Ramos-Quiroga). CIBERSAM (C. Sánchez-Mora, M. Ribasés, M. Casas, J.A. Ramos-Quiroga). Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica, INVANEP; Valencia (F. Mulas). Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente; Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica; Clínica Universitaria; Facultad de Medicina; Universidad de Navarra; Pamplona, Navarra (C. Soutullo). Unidad de Trastornos del Aprendizaje, UTAE; Servicio de Neurología; Hospital Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat, Barcelona (A. Sans). Área de Psiquiatría Infantil; Servicio de Salud Mental; Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí; Sabadell, Barcelona (M. Pàmias). Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal; Facultad de Medicina; Universitat Autònoma de Barcelona; Barcelona, España (M. Casas, J.A. Ramos-Quiroga).

Correspondencia:

Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Servicio de Psiquiatría. CIBERSAM. Edif. Antigua Escuela de Enfermería, 5.ª planta. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

Fax:
+34 934 894 587.

E-mail:
jaramos@vhebron.net

Financiación:

Trabajo realizado gracias a las ayudas recibidas por el Instituto de Salud Carlos III-FIS (PI041267, PI040524, PI080519, PI1100571), Fundación Alicia Koplowitz (2010), Fundació La Marató de TV3 (ref. 092330/31) y Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Declaración de intereses:

J.A.R.Q.: becas, conferencias y miembro de *boards* patrocinados por Shire, Lilly, Janssen, Novartis y Rubió. F.M. y M.C.: becas, conferencias y miembro de *boards*

patrocinados por Shire, Lilly, Janssen y Rubió. C.S.M., A.S. y M.P.: becas, conferencias y miembro de *boards* patrocinados por Shire, Lilly y Janssen.

Aceptado tras revisión externa:
17.10.12.

Cómo citar este artículo:
Sánchez-Mora C, Ribasés M, Mulas F, Soutullo C, Sans A, Pàmias M, et al. Bases genéticas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 55: 609-18.

© 2012 Revista de Neurología

dad al trastorno. Inicialmente los estudios se centraron en el sistema dopaminérgico por ser diana de los principales fármacos psicoestimulantes utilizados en el tratamiento del TDAH. Así, los dos genes más estudiados han sido *SLC6A3* y *DRD4*, que codifican para el transportador y el receptor D_4 de dopamina, respectivamente [13,14]. Posteriormente se ha asociado el TDAH a otros genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica, genes relacionados con los factores neurotróficos, genes que codifican para proteínas del complejo SNARE (*soluble NSF attachment protein receptor*) o el gen latrofilina 3 (*LPHN3*), que codifica para un receptor acoplado a la proteína G, entre otros. El elevado número de estudios de asociación que se han realizado hasta la fecha a menudo han mostrado resultados inconsistentes entre ellos y presentan, entre otras limitaciones, un tamaño de la muestra limitado. Por esta razón es necesario recurrir a estrategias metaanalíticas en las que se utilizan los datos de distintos estudios de asociación realizados en poblaciones independientes con el objetivo de poder incrementar el poder estadístico y obtener resultados más concluyentes. En este sentido, se han realizado distintos metaanálisis en el TDAH que han permitido identificar algunos genes que podrían contribuir a su susceptibilidad y que incluyen los receptores dopaminérgicos D_4 y D_5 (*DRD4* y *DRD5*), el receptor de serotonina 1B (*HTR1B*), los transportadores de dopamina y serotonina (*SCL6A3* y *SCL6A4*), la dopamina- β -hidroxilasa (*DBH*), la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) y la proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa (*SNAP25*) [15-17]. Otros genes, como el receptor adrenérgico α_{2A} (*ADRA2A*) o el transportador de adrenalina (*SCL6A2*), también se han relacionado con el TDAH [18,19].

El objetivo de esta revisión es realizar una actualización del principal grupo de genes que se ha relacionado con la susceptibilidad al TDAH, la comorbilidad con otros trastornos o con distintos fármacos utilizados en el tratamiento de TDAH, en diversos estudios de asociación y metaanálisis.

Principales genes relacionados con el TDAH

Transportador de dopamina (*DAT1* o *SLC6A3*)

El gen *SLC6A3/DAT1* codifica para el transportador de dopamina y se localiza en el cromosoma 5p15.3. Ha sido uno de los genes dopaminérgicos más estudiados en relación con el TDAH y en el que principalmente se han evaluado dos polimor-

fismos de tipo VNTR (repeticiones en tándem de número variable): uno localizado en el intrón 8 (una repetición de 30 pb) y otro en la región 3' no traducida (3'UTR) del gen (una repetición de 40 pb).

Distintos estudios de asociación apoyan la implicación del transportador en la etiología del trastorno [13,20-27]. Desde la primera publicación realizada en 1995 han sido numerosos los estudios de asociación así como metaanálisis, tanto en análisis de marcadores individuales como de múltiples marcadores, que han tenido en consideración los dos polimorfismos de tipo VNTR del gen *SLC6A3* y el TDAH. Los resultados obtenidos en los diferentes trabajos resultan poco consistentes entre ellos, discrepancias que podrían explicarse debido a la existencia de heterogeneidad entre las distintas poblaciones.

Existe también un modelo animal en el TDAH: el ratón deficiente para *SLC6A3* (*Slc6a3*^{-/-}), que presenta un fenotipo de hiperactividad al compararlo con los ratones control no deficientes para este gen. A consecuencia del déficit del transportador, estos ratones evidencian una estimulación dopaminérgica continuada debido a la no recaptación de dopamina en el espacio sináptico [28]. Además, distintos estudios de neuroimagen han identificado alteraciones en los niveles de *SLC6A3* en las regiones implicadas en el trastorno, tales como el núcleo estriado o la corteza prefrontal, en pacientes con TDAH [29-31].

El metilfenidato actúa bloqueando el transportador *SLC6A3*, impidiendo así la recaptación de dopamina en el espacio sináptico y aumentando su concentración en áreas como el núcleo estriado y la corteza prefrontal. De esta manera, el metilfenidato mejora los síntomas centrales del TDAH en el 70-80% de los niños y adolescentes tratados con este fármaco. Con estos antecedentes, el gen que codifica para el transportador de dopamina ha sido uno de los más evaluados en estudios farmacogenéticos, donde el polimorfismo más estudiado ha sido el VNTR de la región 3'UTR. Diferentes estudios muestran que los individuos portadores del alelo de 10 repeticiones (10R) presentan una menor respuesta al metilfenidato que los individuos no portadores de éste [32]. Además, en el año 2011 se publicó un estudio farmacogenético en el que se evaluaba la implicación de distintos genes del sistema dopaminérgico, entre los cuales se encontraba el gen *SLC6A3*, en el que se observó que los individuos homocigóticos 10R/10R ofrecían una peor respuesta al metilfenidato (sobre todo en cuanto a los síntomas de hiperactividad e impulsividad) que los individuos no portadores de este alelo ($p = 0,008$) [33]. Además existe

un metaanálisis en el que se identificó a los individuos homocigóticos para la variable de 10R (10R/10R) como individuos mal respondedores al tratamiento con metilfenidato (*odds ratio* = 0,46; intervalo de confianza del 95% = 0,28-0,76) [34]. Debido a la incompatibilidad entre los estudios farmacogenéticos realizados entre la respuesta al tratamiento con metilfenidato y el gen *SLC6A3*, los estudios de metaanálisis son necesarios para identificar las variantes directamente implicadas en la respuesta farmacológica a este fármaco.

Receptor D₄ de dopamina (*DRD4*)

Uno de los genes más estudiados en el TDAH ha sido el receptor D₄ de dopamina o *DRD4*, situado en la región cromosómica 11p15.5 y organizado en cuatro exones. Dos de los polimorfismos de este gen más estudiados por su posible efecto funcional son la variación de tipo VNTR con una unidad de repetición de 48 pb situada en el exón 3 y una duplicación/delección de 120 pb en la región promotora del gen. Los primeros estudios de asociación sugieren que el alelo 7R del polimorfismo VNTR es un factor de riesgo para el TDAH en distintas poblaciones [23,35-40]. Aunque los resultados obtenidos no son del todo consistentes con los distintos estudios publicados, algunos de ellos se han replicado en posteriores estudios de metaanálisis y se ha identificado el alelo 7R como variable de susceptibilidad al TDAH [25,41-44]. Por otra parte, la duplicación de 120 pb del gen *DRD4* también se ha estudiado por su posible contribución a la etiología del trastorno. Los resultados de dichos estudios han sido muy controvertidos [45-49].

Los resultados publicados en cuanto a estudios farmacogenéticos entre *DRD4* y tratamiento con metilfenidato sugieren que los individuos portadores del alelo 4R del polimorfismo 48 bp VNTR presentan una disminución de la eficiencia del metilfenidato con respecto a los individuos no portadores de este alelo, lo que sugiere que *DRD4* podría asociarse con la variabilidad individual observada en cuanto a la respuesta al metilfenidato [50]. Debido a que tanto *DRD4* como *SCL6A3* intervienen en la transmisión dopaminérgica, distintos estudios han evaluado la participación de un posible efecto epistático entre ambos en el TDAH [23,27,51]. Así, se ha observado que los individuos no portadores del alelo 10R del gen *SLC6A3*, y a la vez portadores del alelo 4R del gen *DRD4*, ofrecen una respuesta más efectiva al tratamiento con metilfenidato que los individuos portadores de cualquier otra combinación alélica [33].

Catecol-O-metiltransferasa (*COMT*)

El gen *COMT*, localizado en la región cromosómica 22q11.21, codifica para la enzima catecol-O-metiltransferasa, encargada de la degradación de las catecolaminas tales como la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina, modulando los niveles de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Se expresa mayoritariamente en la corteza prefrontal y en la amígdala, y presenta uno de los polimorfismos más analizados por su posible contribución a la etiología del TDAH, la variante Val158Met (rs4680), que da lugar a un cambio aminoacídico en la posición 158 de la proteína (Met, alelo A; Val, alelo G). El alelo Met58 de este polimorfismo se ha relacionado con una elevada actividad enzimática de la proteína y con una disminución de la funcionalidad del lóbulo frontal en un estudio de neuroimagen funcional en el que se evaluaron las tareas cognitivas en pacientes con esquizofrenia [52].

Existen distintos estudios de asociación en los que se analiza la implicación del gen *COMT* en la etiología del TDAH [15,53,54]. Sin embargo, aunque los resultados sean controvertidos en cuanto a la contribución del gen a la etiología del trastorno, se ha relacionado con la respuesta positiva al metilfenidato. En el estudio realizado por Kereszturi et al se constató que los individuos portadores del alelo Met58 del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* ofrecían una respuesta mejor al metilfenidato que los individuos no portadores de este alelo, y que este alelo se presentaba con mayor frecuencia en la población con TDAH que en la población control. Además, se objetivó que los individuos homocigóticos para el alelo Met58 mostraban menos gravedad en cuanto a los síntomas de hiperactividad/impulsividad tras el tratamiento, lo que sugiere el efecto regulatorio de *COMT* en la región subcortical del sistema dopaminérgico, región diana de la acción del metilfenidato [55].

Transportador de serotonina (*SLC6A4*)

El sistema serotoninérgico se ha considerado un firme candidato a contribuir a la etiología del TDAH por su implicación tanto en las conductas agresivas e impulsivas como por su papel en el desarrollo del sistema nervioso central [56].

El gen *SLC6A4* codifica para el transportador de serotonina, cuya función es la recaptación de serotonina del espacio sináptico hacia las neuronas presinápticas. Distintos estudios farmacológicos demuestran que este transportador es diana de algunos psicoestimulantes como las anfetaminas o la cocaína.

na, así como de fármacos no psicoestimulantes que reducen la sintomatología del TDAH y que incluyen a los agonistas serotoninérgicos o inhibidores de la recaptación de serotonina [57,58].

En la mayor parte de los estudios de asociación realizados en el sistema serotoninérgico se ha evaluado la implicación del polimorfismo funcional 5HTTLPR del gen *SLC6A4*, que consiste en una inserción/delección de 44 pb, situado en la región promotora [59]. Existen evidencias de que la inserción de 44 pb, que determina una mayor eficiencia transcripcional, se asocia al TDAH [60,61]. Sin embargo, otros estudios no han conseguido replicar estos resultados. El polimorfismo de tipo VNTR de 17 pb localizado en el intrón 2 de este mismo gen también se ha relacionado con el TDAH en distintas poblaciones [62,63]. Asimismo, estudios farmacogenéticos demuestran que ambos polimorfismos modulan la respuesta farmacológica al metilfenidato [64,65].

Receptor 1B de serotonina (*HTR1B*)

El receptor de serotonina 1B pertenece a una superfamilia de receptores que se clasifican en función de su localización (pre o postsináptica), su distribución en el sistema nervioso central, su perfil farmacológico y los mecanismos de transducción de señal [66]. La actividad de los autorreceptores presinápticos tales como el *HTR1B*, así como el transportador de serotonina, modulan la actividad de serotonina en el espacio sináptico e influyen así sobre la magnitud y la duración de la transmisión serotoninérgica [67].

Asimismo, ratones deficientes para *HTR1B* ($-/-$) presentan un fenotipo de hiperactividad y agresividad, así como comportamientos desinhibidos, y se utilizan como modelo animal del TDAH [68].

Distintos estudios de asociación caso-control, así como de tipo metaanálisis, han implicado al receptor 1B en la etiología del TDAH [69]. El polimorfismo de tipo SNP (*single nucleotide polymorphism*) rs6296 (861G>C) ha sido el más evaluado, y se ha encontrado asociado al TDAH en distintas poblaciones estudiadas [62,70-73]. Sin embargo, tanto en el trabajo realizado por Heiser et al [62] como en el proyecto IMAGE, así como en el metaanálisis publicado por Forero et al [64], no se encontraron evidencias de asociación entre este polimorfismo y el TDAH.

Proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa (*SNAP-25*)

Genes que codifican para proteínas del complejo SNARE, tales como *SNAP-25*, también se han rela-

ción con el TDAH por su implicación tanto en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica como serotoninérgica y adrenérgica. *SNAP-25*, junto con otras proteínas del complejo SNARE, participa en la liberación de estos neurotransmisores al espacio sináptico.

Existe un modelo animal de hiperactividad, el ratón *Coloboma*, que presenta una delección de ~2 cM que afecta a la región que codifica para *Snap-25*. Este ratón presenta un fenotipo de hiperactividad que revierte con la administración exógena de *Snap-25*. Además, distintos estudios de asociación sugieren la implicación de *SNAP-25* en la etiología del trastorno. Dos polimorfismos de tipo SNP localizados en la región 3'UTR del gen, rs3746544 y rs1051312, se han evaluado en distintas poblaciones con TDAH, y se han obtenido resultados dispares [69,74-79]. El análisis realizado por el grupo IMAGE mostró asociación entre el SNP rs3787283 y TDAH de tipo combinado. Este SNP se encuentra en fuerte desequilibrio de ligamiento con los marcadores rs3746544 y rs1051312 que previamente se habían relacionado con TDAH [80]. Poco después se publicó un metaanálisis que incluía seis poblaciones con TDAH en el que se confirmaba la asociación entre el SNP rs3746544 y el TDAH [64]. Finalmente, aunque poco concluyentes, estudios farmacológicos sugieren que el polimorfismo T1065G de *SNAP-25* se encuentra asociado a la respuesta al tratamiento con metilfenidato [65,81].

Receptor adrenérgico α_{2A} (*ADRA2A*)

El gen que codifica para el receptor α_{2A} -adrenérgico, localizado en la región cromosómica 10q24-q26, forma parte de la superfamilia de receptores acoplados a proteína, y desempeña un papel crucial en la regulación de la recaptación de neurotransmisores en las neuronas adrenérgicas. Este receptor es un importante modulador de la función de la corteza prefrontal, área relacionada con el TDAH y con la acción terapéutica del metilfenidato. Los niveles de actividad de la vía catecolaminérgica se relacionan con los niveles de expresión de este gen. Así, cuanto mayor es la expresión de *ADRA2A*, mayor es la actividad de las neuronas catecolaminérgicas. El metilfenidato actúa aumentando la actividad catecolaminérgica a través de una mayor activación de los receptores adrenérgicos α_{2A} [34]. Se han realizado múltiples estudios de asociación caso-control y del tipo familiar en los que se relaciona este gen con el TDAH, con resultados controvertidos [73,82-84]. En el estudio publicado por Froehlich et al se evaluó la contribución del gen *ADRA2A* a la

respuesta al metilfenidato en pacientes con TDAH, y no se hallaron evidencias de la contribución de éste a la respuesta al fármaco [33]. En este sentido, en otro estudio realizado por Contini et al en el que se evaluó la contribución de tres polimorfismos del gen *ADRA2A* (-1291C>G, -262G>A y 1780C>T) al tipo de respuesta al metilfenidato en una población con TDAH en la edad adulta, tampoco se encontraron evidencias de la implicación de este gen en la contribución a la etiología del trastorno o en la respuesta al metilfenidato en el TDAH en adultos [85]. Por otra parte, existen tres estudios de asociación en los que se analizó la relación del polimorfismo -1291C>G del gen *ADRA2A* y la respuesta al metilfenidato en tres poblaciones independientes con TDAH infantil en los que se identificó que el alelo G del polimorfismo estaba asociado a una mejoría de la sintomatología al tratamiento con metilfenidato específico del subtipo clínico de TDAH inatento [86,87]. Debido a la inconsistencia de estos estudios farmacogenéticos en cuanto al gen *ADRA2A* y la eficiencia del tratamiento con metilfenidato en pacientes con TDAH, deberán realizarse posteriores análisis para la evaluación farmacogenética de este gen, ya que su mecanismo de acción sobre el metilfenidato aún se desconoce [88].

Gen codificante de latrofilina 3 (*LPHN3*)

Recientemente se ha identificado un nuevo gen candidato a contribuir a la susceptibilidad al TDAH, el gen que codifica para latrofilina 3 (*LPHN3*). Este gen codifica para un receptor de membrana acoplado a la proteína G, se localiza en la región cromosómica 4q13.1 y participa en procesos de adhesión celular y transducción de señal. Aunque la función de este receptor es aún desconocida, es específico del cerebro y se expresa mayoritariamente en regiones relacionadas con el TDAH, tales como la amígdala, el núcleo caudado o la corteza cerebral [89,90]. Este gen se identificó por primera vez en una población genéticamente aislada de Colombia, los paisa, que presentan una elevada prevalencia de TDAH, y se ha replicado posteriormente en otras poblaciones de origen caucásico [91]. En este estudio se identificó un haplotipo de riesgo al TDAH formado por tres SNP del gen de *LPHN3*. Después, estos resultados se han replicado en una población adulta española con TDAH [92]. Tras la identificación del haplotipo de riesgo, se realizaron estudios de neuroimagen estructural en los que se evaluó la relación entre ser portador del haplotipo de riesgo y la actividad neuronal, valor que se considera afectado en los pacientes con TDAH. En este sentido, se obser-

vó que los individuos portadores del haplotipo de riesgo presentaban una menor actividad neuronal que los individuos no portadores [91]. Finalmente, Jain et al identificaron interacción entre este gen y el receptor D₂ de dopamina (*DRD2*) en la susceptibilidad genética del TDAH [93].

En este contexto, tan sólo existe un estudio farmacológico en el que se evalúa el efecto de este gen sobre la respuesta a fármacos psicoestimulantes. En este trabajo se analizó la participación del haplotipo de riesgo identificado en el gen *LPHN3* en la eficiencia del tratamiento farmacológico estimulante en individuos con TDAH y se observó que los portadores de éste evidenciaban una mejor respuesta farmacológica que los individuos no portadores [91].

Dadas las evidencias genéticas, de neuroimagen y farmacológicas, el gen de la latrofilina 3 se revela como un firme candidato a participar en la susceptibilidad al TDAH, aunque son necesarios más estudios de réplica que corroboren estos resultados.

Otros genes relevantes no asociados directamente con el TDAH

CYP2D6

El gen *CYP2D6* codifica para una enzima de la superfamilia de citocromo P450 2D6, que cataliza la metabolización de distintos fármacos, así como la síntesis de colesterol y otros lípidos. El gen *CYP2D6* se localiza en la región cromosómica 22q13.1 y es altamente polimórfico, de manera que existen ciertas combinaciones alélicas que dan lugar a distintos fenotipos en cuanto a la actividad metabólica de la enzima respecto a distintos fármacos [94]. Uno de los fármacos metabolizados mayoritariamente por esta enzima es la atomoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, utilizada en el tratamiento del TDAH en aquellos pacientes que no responden correctamente al tratamiento con metilfenidato. Distintos estudios demuestran que la variabilidad polimórfica de este gen explicaría parte de la variabilidad observada entre distintos sujetos en cuanto a la respuesta farmacológica. Así, en función de esta respuesta farmacológica a la atomoxetina, los individuos se clasifican como metabolizadores rápidos o lentos [95]. En este sentido, se ha demostrado que los resultados de la genotipación completa de este gen permiten la detección del 100% de los individuos metabolizadores lentos, lo que supone el 5-10% de la población caucásica [96]. Se han realizado también algunos estudios semicuantitativos en cuanto a la variabilidad polimórfica de este gen y su

efecto sobre el tratamiento con atomoxetina en individuos con TDAH, en los que se ha identificado un polimorfismo que da lugar a una proteína no funcional presente en un 10,7% de la población caucásica europea. Los individuos portadores de esta variante se caracterizan por ser metabolizadores lentos y presentan concentraciones más elevadas de atomoxetina en plasma que los metabolizadores rápidos bajo la misma dosis [94]. Estos metabolizadores lentos deben ser tratados con dosis más bajas de atomoxetina para evitar una posible toxicidad.

En este contexto, la evaluación del gen *CYP2D6* en los pacientes con TDAH previa al tratamiento con atomoxetina podría ser de gran utilidad para reducir los procesos de sobredosis, efectos secundarios graves y de abandono de tratamiento.

Carboxilesterasa 1 (*CES1*)

El gen que codifica para carboxilesterasa 1 (*CES1*) está localizado en el cromosoma 16q22.2. Esta enzima cataliza la hidrólisis de distintos sustratos exógenos, entre los que se encuentran la cocaína y la heroína, además de distintos sustratos endógenos como los esteroides o enlaces amida. Uno de los sustratos exógenos que cataliza esta enzima es el metilfenidato [97]. Hasta la fecha se han identificado dos polimorfismos funcionales en el gen *CES1*: un polimorfismo con muy baja frecuencia –la delección de 1 pb en el exón 6, que da lugar a una forma truncada de la proteína (Asp260fs)– y el polimorfismo Gly143Glu, un cambio funcional en la posición 428 en el exón 4. Estos dos polimorfismos dan lugar en heterocigosis a una reducción de la actividad de la proteína [98]. El grupo de Michelson realizó un metaanálisis farmacogenético en el que se objetivó que los individuos que eran metabolizadores lentos para el gen *CES1* presentaban una mejoría de la sintomatología del TDAH frente al tratamiento con atomoxetina respecto a los individuos metabolizadores rápidos [99]. Finalmente se evaluó el efecto de los dos polimorfismos de *CES1* sobre la eficiencia farmacológica de la atomoxetina en una población con TDAH infantil de Hungría y se halló que los individuos portadores de la variante alélica 143Glu del polimorfismo Gly143Glu necesitaban dosis más bajas de metilfenidato que los individuos no portadores para reducir la sintomatología asociada al TDAH [99].

Receptor opioide mu (*OPRM1*)

El gen *OPRM1*, localizado en la región 6q24-q25, codifica para el receptor opioide mu y es la principal diana de los opiáceos endógenos y de los fár-

macos analgésicos opioides como la morfina y las β -endorfinas. Se han relacionado mutaciones en este gen con la predisposición a desarrollar un trastorno de abuso de sustancias tales como el alcohol o los opiáceos [100,101].

En concreto, uno de los polimorfismos descritos en este gen es un cambio en la secuencia de la proteína en la posición 118 (A118G). Este cambio produce una alteración de la afinidad del receptor por su sustrato y modifica la estabilidad de la proteína. A consecuencia de ello, los niveles intracelulares de *OPRM1* se ven reducidos. Se ha sugerido que este polimorfismo se asocia al riesgo de alcoholismo o adicción a los opiáceos [101]. Hasta el momento no se han realizado estudios de asociación en los que se analice la implicación del gen *OPRM1* en la etiología del TDAH. Todos los estudios realizados sobre este gen lo relacionan con la dependencia a sustancias de abuso. Debido al elevado grado de comorbilidad presente entre el TDAH y el abuso de sustancias, es de gran interés la evaluación de este gen en la susceptibilidad a desarrollar TDAH, así como el posible efecto sobre la eficiencia farmacológica [102].

Conclusiones

Diferentes estudios han señalado la importancia de la carga genética en la susceptibilidad del TDAH. Los trabajos realizados señalan genes del sistema dopaminérgico –como el transportador de la dopamina (*DAT1* o *SLC6A3*) y el receptor D_4 de la dopamina (*DRD4*)– y del sistema noradrenérgico –como el receptor adrenérgico α_{2A} (*ADRA2A*), el gen *COMT* que codifica para la enzima catecol-O-metiltransferasa y el gen latrofilina 3 (*LPHN3*)– como genes candidatos implicados tanto en la susceptibilidad del TDAH como en aspectos farmacogenéticos. Otros genes reguladores del metabolismo de fármacos empleados en el TDAH, como *CYP2D6* y *CES1*, tienen importancia en la tolerancia de estos psicofármacos.

Aunque en los últimos años se ha visto incrementado el número de estudios farmacogenéticos realizados en relación con el TDAH, los resultados obtenidos son dispares entre ellos y presentan algunas limitaciones que se deben tener en consideración. Primeramente, existe una gran heterogeneidad en cuanto a la metodología utilizada entre los distintos estudios que dificulta el desarrollo de metaanálisis conjuntos. En segundo lugar, los estudios realizados hasta la fecha se han llevado a cabo con un número reducido de pacientes, lo que da lugar a un bajo poder estadístico y predictivo del posible efecto de los genes estudiados sobre la eficacia far-

macológica. Además, la mayoría de estudios se ha desarrollado con pacientes con TDAH infantil, donde existe una proporción de individuos en los que el trastorno remite al llegar a la edad adulta, de manera que la muestra resulta más heterogénea que la población con TDAH en la edad adulta. Finalmente, debido a que los genes estudiados tienen, en su mayoría, un efecto pequeño sobre el trastorno, son necesarios estudios integradores en los que se evalúen conjuntamente distintos genes de menor efecto para intentar obtener una visión integradora de una enfermedad compleja como el TDAH. Se necesitan, por lo tanto, estudios integradores y metaanalíticos para poder desarrollar un tratamiento más personalizado del TDAH.

Bibliografía

- Cardo E, Servera M, Llobera J. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la isla de Mallorca. *Rev Neurol* 2007; 44: 10-4.
- Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36: 159-65.
- Trujillo-Orrego N, Ibáñez A, Pineda DA. Validez del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: de lo fenomenológico a lo neurobiológico (II). *Rev Neurol* 2012; 54: 367-79.
- Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: the European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 67.
- Loro-López M, Quintero J, García-Campos N, Jiménez-Gómez B, Pando F, Varela-Casal P, et al. Actualización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2009; 49: 257-64.
- Mulas F, Gandía R, Roca P, Etchepareborda MC, Abad L. Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S41-53.
- Aragónés E, Lluís-Piñol J, Ramos-Quiroga JA, López-Cortacans G, Caballero A, Bosch R. Prevalencia del déficit de atención e hiperactividad en personas adultas según el registro de las historias clínicas informatizadas de atención primaria. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 417-22.
- McCarthy S, Asherson P, Coghill D, Hollis C, Murray M, Potts L, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 273-7.
- Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): 81-7.
- Ramos-Quiroga JA, Ribasés-Haro M, Bosch-Munsó R, Cormand-Rifà B, Casas M. Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S51-2.
- Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2007; 37: 1681-92.
- Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-8.
- LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121-4.
- Cheuk DK, Wong V. Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 2006; 36: 651-9.
- Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Ades J, Gorwood P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 53-9.
- Qian Q, Wang Y, Li J, Yang L, Wang B, Zhou R, et al. Evaluation of potential gene-gene interactions for attention deficit hyperactivity disorder in the Han Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 200-6.
- Retz W, Rosler M, Kissling C, Wiemann S, Hunnerkopf R, Coogan A, et al. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults. *J Neural Transm* 2008; 115: 323-9.
- Scahill L. Alpha-2 adrenergic agonists in children with inattention, hyperactivity and impulsiveness. *CNS Drugs* 2009; 23 (Suppl 1): S43-9.
- Anney RJ, Hawi Z, Sheehan K, Mulligan A, Pinto C, Brookes KJ, et al. Parent of origin effects in attention/deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis of data from the international multicenter ADHD genetics (IMAGE) program. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1495-500.
- 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.
- Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hummer A, et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 656-64.
- Martínez-Levy G, Díaz-Galvis J, Briones-Velasco M, Gómez-Sánchez A, De la Peña-Olvera F, Sosa-Mora L, et al. Genetic interaction analysis for DRD4 and DAT1 genes in a group of Mexican ADHD patients. *Neurosci Lett* 2009; 451: 257-60.
- Kim YS, Leventhal BL, Kim SJ, Kim BN, Cheon KA, Yoo HJ, et al. Family-based association study of DAT1 and DRD4 polymorphism in Korean children with ADHD. *Neurosci Lett* 2005; 390: 176-81.
- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2276-84.
- Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B: 68-73.
- Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128B: 84-9.
- Zhuang X, Oosting RS, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG, et al. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1982-7.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
- Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPET in children with attention deficit

- hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 306-11.
31. Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forsberg H, Farde L. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 229-38.
 32. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1474-7.
 33. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs* 2010; 24: 99-117.
 34. Polanczyk G, Faraone SV, Bau CH, Victor MM, Becker K, Pelz R, et al. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1419-24.
 35. Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN, et al. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 431-4.
 36. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 1999; 88: 358-68.
 37. Curran S, Mill J, Sham P, Rijdsdijk E, Marusic K, Taylor E, et al. QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. *Am J Med Genet* 2001; 105: 387-93.
 38. Langley K, Marshall L, Van den Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, et al. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 133-8.
 39. Mill J, Curran S, Kent L, Richards S, Gould A, Virdee V, et al. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: evidence of association but no linkage in a UK sample. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 440-4.
 40. Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000; 96: 273-7.
 41. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1052-7.
 42. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51-90.
 43. Johansson S, Halleland H, Halmoy A, Jacobsen KK, Landaas ET, Dramsdahl M, et al. Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1470-5.
 44. Nikolaidis A, Gray JR. ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010; 5: 188-93.
 45. Barr CL, Feng Y, Wigg KG, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. 5'-untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 84-90.
 46. Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, et al. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 231-6.
 47. Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 711-7.
 48. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000; 5: 531-6.
 49. Todd RD, Neuman RJ, Lobos EA, Jong YJ, Reich W, Heath AC. Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet* 2001; 105: 432-8.
 50. Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and response to methylphenidate treatment in Korean ADHD children. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1377-83.
 51. Sánchez-Mora C, Ribasés M, Casas M, Bayés M, Bosch R, Fernández-Castillo N, et al. Exploring DRD4 and its interaction with SLC6A3 as possible risk factors for adult ADHD: a meta-analysis in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 600-12.
 52. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-50.
 53. Gothelf D, Michaelovsky E, Frisch A, Zohar AH, Presburger G, Burg M, et al. Association of the low-activity COMT 158Met allele with ADHD and OCD in subjects with velocardiofacial syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 301-8.
 54. Reuter M, Hennig J. Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport* 2005; 16: 1135-8.
 55. Kereszturi E, Tarnok Z, Bogner E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1431-5.
 56. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 682-9.
 57. Popper CW. Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 14): S14-31.
 58. Rubinstein S, Malone MA, Roberts W, Logan WJ. Placebo-controlled study examining effects of selegiline in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 404-15.
 59. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-31.
 60. Curran S, Purcell S, Craig I, Asherson P, Sham P. The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B: 42-7.
 61. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 908-12.
 62. Heiser P, Dempfle A, Friedel S, Konrad K, Hinney A, Kiehl H, et al. Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm* 2007; 114: 513-21.
 63. Kim SJ, Kim YS, Choi NK, Hong HJ, Lee HS, Kim CH. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 243-7.
 64. Forero DA, Arboleda GH, Vasquez R, Arboleda H. Candidate genes involved in neural plasticity and the risk for attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of 8 common variants. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 361-6.
 65. McGough JJ, McCracken JT, Loo SK, Mangiello M, Leung MC, Tietjens JR, et al. A candidate gene analysis of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1155-64.

66. Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 401-58.
67. Lesch KP, Mossner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 179-92.
68. Bouwknecht JA, Hijzen TH, Van der Gugten J, Maes RA, Hen R, Olivier B. Absence of 5-HT(1B) receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT(1B) knockout mice. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 557-68.
69. 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.
70. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 718-25.
71. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 98-102.
72. Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH, et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 460-7.
73. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 934-53.
74. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 405-9.
75. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 913-7.
76. Choi TK, Lee HS, Kim JW, Park TW, Song DH, Yook KW, et al. Support for the MnlI polymorphism of SNAP25; a Korean ADHD case-control study. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 224-6.
77. Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 309-15.
78. Mill J, Richards S, Knight J, Curran S, Taylor E, Asherson P. Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 801-10.
79. Sánchez-Mora C, Cormand B, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Palomar G, et al. Evaluation of common variants in 16 genes involved in the regulation of neurotransmitter release in ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; Aug 29 [Epub ahead of print].
80. Kim JW, Biederman J, Arbeitman L, Fagerness J, Doyle AE, Petty C, et al. Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 781-90.
81. Öner Ö, Akin A, Herken H, Erdal ME, Çiftçi K, Ay ME, et al. Association among SNAP-25 gene DdeI and MnlI polymorphisms and hemodynamic changes during methylphenidate use: a functional near-infrared spectroscopy study. *J Atten Disord* 2011; 15: 628-37.
82. Deupree JD, Smith SD, Kratochvil CJ, Bohac D, Ellis CR, Polaha J, et al. Possible involvement of alpha-2A adrenergic receptors in attention deficit hyperactivity disorder: radioligand binding and polymorphism studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 877-84.
83. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 18-30.
84. Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, et al. Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am J Med Genet* 2001; 105: 159-62.
85. Contini V, Victor MM, Cerqueira CC, Polina ER, Grevet EH, Salgado CA, et al. Adrenergic alpha2A receptor gene is not associated with methylphenidate response in adults with ADHD. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 205-11.
86. Da Silva TL, Pianca TG, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Schmitz M, et al. Adrenergic alpha2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm* 2008; 115: 341-5.
87. Polanczyk G, Zeni C, Genro JB, Guimaraes AP, Roman T, Hutz MH, et al. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 218-24.
88. Andrews GD, Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 594-601.
89. Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010; 2: 139-47.
90. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-44.
91. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, et al. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 1053-66.
92. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richarte V, Palomar G, et al. Contribution of LPHN3 to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain Behav* 2011; 10: 149-57.
93. Jain M, Vélez JI, Acosta MT, Palacio LG, Balog J, Roessler E, et al. A cooperative interaction between LPHN3 and 11q doubles the risk for ADHD. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 741-7.
94. Steimer W, Zopf K, Von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clin Chem* 2004; 50: 1623-33.
95. Chou WH, Yan FX, Robbins-Weilert DK, Ryder TB, Liu WW, Perbost C, et al. Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationships. *Clin Chem* 2003; 49: 542-51.
96. Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witche JW, Buitelaar JK. CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 79-86.
97. Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishvili NY, Zou Q, et al. Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 469-76.
98. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1241-8.
99. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology* 2009; 57: 731-3.
100. Chen D, Liu L, Xiao Y, Peng Y, Yang C, Wang Z. Ethnic-specific meta-analyses of association between the OPRM1 A118G polymorphism and alcohol dependence among Asians and Caucasians. *Drug Alcohol Depend* 2012; 123: 1-6.
101. Kasai S, Ikeda K. Pharmacogenomics of the human micro-opioid receptor. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1305-20.
102. Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, et al. Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol* 2008; 43: 300-4.

Genetic bases of attention deficit hyperactivity disorder

Aims. The purpose of this study is to update the information available on the main group of genes that have been related with a susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or with the pharmacological response to different drugs used in the treatment of ADHD, in a number of different association and meta-analysis studies.

Development. Different studies have provided evidence of the importance of the genetic load in the susceptibility to ADHD. The work carried out to date point to genes in the dopaminergic system, such as the gene that codes for the dopamine transporter (*DAT1* or *SLC6A3*) and for the dopamine receptor D₄ (*DRD4*); in the noradrenergic system, like the gene coding for the adrenergic alpha-2A receptor (*ADRA2A*), the *COMT* gene, which codes for the enzyme catechol-O-methyltransferase and the gene that codes for latrophilin 3 (*LPHN3*), as genes that are candidates for playing a part in the susceptibility to ADHD, and being involved in the pharmacological response as well as in the risk of presenting associated behavioural disorders. On the other hand, the genes involved in regulating the metabolism of the drugs used in the treatment of ADHD, such as the gene *CYP2D6* and gene *CES1*, play a role in the efficiency and tolerance of these psychopharmaceuticals.

Conclusions. Although in recent years there has been an increase in the number of pharmacogenetic studies conducted on ADHD, findings differ significantly from one study to another. Integrating and meta-analytical studies are needed to be able to develop a more personalised treatment for ADHD.

Key words. ADHD. *ADRA2A*. *CES1*. *COMT*. *DAT1*. *DRD4*. Genetics. *LPHN3*. *OPRM1*.