Distribución de alelos del polimorfismo VNTR en la región 3' no codificante del gen del DAT1 (SLC6A3) en São Paulo/Brasil y su importancia para los estudios genéticos de los trastornos neuropsiquiátricos en poblaciones mixtas

Distribution of alleles of the VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of the DAT1 gene (SLC6A3) in São Paulo/Brazil and its importance to genetic studies of neuropsychiatric disorders in ethnically admixed populations

Sr. Editor: Leímos con gran interés el artículo «Distribución de alelos de los genes DRD4 y DAT1 del sistema dopaminérgico en la población mixta de Santiago de Chile»¹. Disfunciones en el sistema cerebral dopaminérgico han sido relacionadas con varios trastornos neuropsiquiátricos, como la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno por déficit atencional e hiperactividad (TDAH) y adicciones. Debido a que existe un componente genético en estas enfermedades, se han investigado genes de los sistemas dopaminérgicos como factores de riesgo para su desarrollo. Con el objetivo de estudiar el papel del polimorfismo de repetición en tandem de número variable (VNTR) del transportador de dopamina (DAT1) presente en la región 3' no codificante del gen, con 40 pares de bases nitrogenadas por unidad, en una muestra de individuos brasileños adultos portadores de TDAH, examinamos 863 donantes en el

banco de sangre del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, en São Paulo, Brasil, previa firma de su consentimiento informado. La distribución alélica fue muy parecida a la descrita en población chilena de Santiago¹ (Tabla 1), que también se

Tabla 1. Frecuencias alélicas para DAT1 en 863 individuos de la población mixta de São Paulo/Brasil

	n	%
DAT1*4	8	0,46
DAT1*7	12	0,69
DAT1*8	13	0,75
DAT1*9	463	26,80
DAT1*10	1.210	70,10
DAT1*11	20	1,15

parece mucho a la europea. A pesar de que la población de São Paulo es mixta, recibió una inmigración europea reciente muy importante. Tal vez en otras regiones de Brasil, donde la influencia étnica de africanos e indígenas sea mayor, la distribución de esos alelos pueda ser diferente, ya que estudios hechos en individuos de esas etnias han mostrado diferencias en relación con las poblaciones europeas².

Es importante obtener información acerca de las distribuciones alélicas de genes en nuestras poblaciones, ya que se han comprobado variaciones en las frecuencias de los alelos en diferentes poblaciones, y estas variaciones pueden causar errores en los resultados de las investigaciones genéticas del tipo caso-control (estudios de asociación genética) especialmente en poblaciones mixtas como la chilena y brasileña³. Una alternativa para enfrentar esta situación es caracterizar el origen étnico de la población que estamos investigando, con el objetivo de comparar muestras de pacientes y controles más homogéneas. Para eso se puede intentar utilizar características fenotípicas como la pigmentación de la piel, el color y textura del cabello, el formato de la nariz y de los labios. En Brasil, esas características fenotípicas no tienen relación con el genotipo ligado a la herencia étnica de los individuos, debido a la gran mezcla étnica existente en el país⁴. Por ello, nuestro grupo

empezó a utilizar técnicas genotípicas, y no fenotípicas, para separar grupos de pacientes y controles étnicamente semejantes, a través de la investigación de SNPs (*single nucleotide polymorphism*) y microsatélites marcadores que presentan grandes diferencias en su distribución alélica entre las tres principales etnias que componen la población brasileña (europeos, africanos e indígenas)^{5,6}. De esta manera, no sólo nos parece importante investigar las frecuencias alélicas de nuestras poblaciones étnicamente mixtas, sino también utilizar métodos genotípicos para identificar diferentes poblaciones en las muestras de nuestras investigaciones, y posteriormente usar esos datos para corregir las pruebas de asociación genética en relación a la presencia de estratificación poblacional que puede comprometer los resultados de nuestros estudios.

Maria Aparecida Silva¹, Quirino Cordeiro¹, Elisabete Cristina Miracca¹, Camila Guindalini^{1,2}, Homero Vallada¹.

¹Departamento de Psiquiatria, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil

²Departamento de Psiquiatria, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil; Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre, Institute of Psychiatry, Kings College London, Inglaterra

REFERENCIAS

1. VIEYRA G, MORAGA M, HENRÍQUEZ H, ABOITIZ F, ROTHHAMMER F. [Distribution of DRD4 and DAT1 alleles from dopaminergic system in a mixed Chilean population]. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 135-43.
2. ALVES-SILVA J, SANTOS MS, GUIMARAES PEM, FERREIRA ACS, BANDELT H-J, PENA SDJ ET AL. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 444-61.
3. MCKEIGUE PM, CARPENTER JR, PARRA EJ, SHRIVER MD. Estimation of admixture and detection of linkage in admixed populations by a Bayesian approach: applications to African American populations. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 171-86.
4. PARRA FC, AMADO RC, LAMBERTUCCI JR, ROCHA J, ANTUNES CM, PENA SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2003; 100: 177-82.
5. GUINDALINI C, HOWARD M, LARANJEIRA R, COLLIER D, AMMAR N, CRAIG I ET AL. Dopamine Transport Gene Functional Variant Associated with Cocaine Abuse in a Brazilian Sample. *Proc Natl Acad Sci (USA)* (in press).
6. ROSENBERG NA, LI LM, WARD R, PRITCHARD JK. Informativeness of genetic markers for inference of ancestry. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1402-22.

Correspondencia a: Quirino Cordeiro. Rua Oscar Freire, 1758, apto.: 35-B. CEP: 05409-011. São Paulo-SP, Brasil.