



## Artículo original

## Estudio de variantes de los genes BDNF, COMT, DAT1 y SERT en niños colombianos con déficit de atención



Jenny Ortega-Rojas<sup>a,b</sup>, Carlos E. Arboleda-Bustos<sup>a,b,\*</sup>, Luis Morales<sup>a,b,c</sup>, Bruno A. Benítez<sup>d</sup>, Diana Beltrán<sup>e</sup>, Álvaro Izquierdo<sup>f</sup>, Humberto Arboleda<sup>a,b</sup> y Rafael Vásquez<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Department of Pharmacology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá

<sup>d</sup> Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, Estados Unidos

<sup>e</sup> Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 11 de mayo de 2016

Aceptado el 15 de agosto de 2016

On-line el 30 de septiembre de 2016

## Palabras clave:

Polimorfismos

TDAH

TDT

Colombia

## RESUMEN

**Introducción:** El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una perturbación con elevada prevalencia en población infantil de Bogotá. Entre las causas de este trastorno se encuentran factores genéticos y ambientales, pero pocos estudios han tratado de abordar el componente genético en población colombiana.

**Objetivos:** Realizar un estudio de asociación genética entre diferentes polimorfismos y el TDAH en la población de Bogotá.

**Métodos:** Múltiples polimorfismos de los genes DAT1, SERT, COMT y BDNF fueron genotipificados empleando las técnicas de PCR convencional y RFLP en 97 trios de Bogotá. El test de desequilibrio de transmisión (TDT) se empleó para determinar la asociación entre las diferentes variantes y el TDAH.

**Resultados:** El análisis de TDT no identificó una transmisión preferencial de alelos de ninguna de las variantes estudiadas.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que la etiología del TDAH es heterogénea e involucra diversos factores genéticos. Futuros estudios enfocados en otros polimorfismos candidatos en una muestra más grande ayudarán a comprender el TDAH en la población colombiana.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia. Universidad Nacional de Colombia, Instituto de Genética. Entrada Calle 53 con Cra 37. Edificio. 426. Bogotá-Colombia. Tel.: +57 1 3165000 x 11614; fax: +57 1 3165000 x 11608.

Correo electrónico: [cearboledab@unal.edu.co](mailto:cearboledab@unal.edu.co) (C.E. Arboleda-Bustos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.08.006>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Study of genetic variants in the BDNF, COMT, DAT1 and SERT genes in Colombian children with attention deficit disorder

### A B S T R A C T

Keywords:  
Polymorphisms  
ADHD  
TDT  
Colombia

**Background:** Attention deficit and hyperactive disorder (ADHD) is highly prevalent among children in Bogota City. Both genetic and environmental factors play a very important role in the etiology of ADHD. However, to date few studies have addressed the association of genetic variants and ADHD in the Colombian population.

**Objectives:** To test the genetic association between polymorphisms in the DAT1, HTTLPR, COMT and BDNF genes and ADHD in a sample from Bogota City.

**Methods:** We genotyped the most common polymorphisms in DAT1, SERT, COMT and BDNF genes associated with ADHD using conventional PCR followed by restriction fragment length polymorphism (RFLP) in 97 trios recruited in a medical center in Bogota. The transmission disequilibrium test (TDT) was used to determine the association between such genetic variants and ADHD.

**Results:** The TDT analysis showed that no individual allele of any variant studied has a preferential transmission.

**Conclusions:** Our results suggest that the etiology of the ADHD may be complex and involves several genetic factors. Further studies in other candidate polymorphisms in a larger sample size will improve our knowledge of the ADHD in Colombian population.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) define el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como la dificultad para mantener la concentración y prestar atención y controlar el comportamiento y la hiperactividad, entre otros<sup>1</sup>. El TDAH es uno de los trastornos neuroconductuales más comunes en la infancia y puede prevalecer hasta la adultez. El TDAH es un síndrome complejo y heterogéneo y su etiología es multifactorial<sup>2</sup>.

La prevalencia mundial de este trastorno es de un 5,29% en edad escolar<sup>3</sup>. En Colombia, en las ciudades de Manizales y Medellín, la prevalencia es mayor, un 16% de la población general<sup>4</sup>. La incidencia del TDAH puede aumentar debido a factores de riesgo como la extrema pobreza, la desintegración familiar, la violencia intrafamiliar y la baja cobertura en servicios de salud, entre otros<sup>4,5</sup>.

Estudios en gemelos monocigotos y dicigotos con TDAH en diferentes países han reportado altos índices de heredabilidad (del 60 al 90%)<sup>6</sup>. Las estimaciones de heredabilidad no solo incluyen influencias genéticas, sino también efectos de interacción entre gen y ambiente<sup>7</sup> que, al parecer, tienen un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad. Entre los factores ambientales asociados a la etiología del TDAH, se encuentran riesgos prenatales, perinatales y posnatales, nutrición, estrés, infecciones y exposición a componentes tóxicos durante la gestación, que pueden afectar al desarrollo cerebral en regiones relevantes para el TDAH<sup>8</sup>. Dada la evidencia previa de la alta heredabilidad en TDAH, recientes estudios de genética molecular se han enfocado en la identificación de genes específicos asociados al TDAH. Inicialmente, estos estudios se han centrado principalmente en genes involucrados en la

neurotransmisión, específicamente en la vía dopaminérgica<sup>9,10</sup>. El gen del transportador de dopamina DAT1 (*dopamine active transporter* o SLC6A3) es uno de los asociados a TDAH y, por lo tanto, blanco de múltiples investigaciones<sup>11-14</sup>. El DAT1 se ubica en el cromosoma 5 (5p15) y es importante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica, pues modula la recaptación de la dopamina por el terminal presináptico. A pesar de que diferentes polimorfismos en DAT1 o próximos muestran asociación con el TDAH o trastornos similares<sup>15,16</sup>, el polimorfismo más estudiado es una variación de número de repeticiones en tándem (*variable number tandem repeat* [VNTR]) de 40 nucleótidos localizado en la región no traducida 3' (3'UTR) del gen<sup>17</sup>. Los alelos de 10 repeticiones (10R) y 9 repeticiones (9R) son los más comunes, con frecuencias del 71,9 y el 23,4% respectivamente<sup>18,19</sup>.

Además, genes involucrados en la vía serotoninérgica también están asociados al TDAH. El gen transportador de serotonina (SERT, SLC6A4), ubicado en el brazo largo del cromosoma 17, es uno de los más estudiados. Este gen codifica para una proteína integral de membrana, la cual transporta la serotonina desde el espacio sináptico a las neuronas presinápticas<sup>20,21</sup>, de modo que es un mecanismo importante para la regulación de la actividad serotoninérgica en el cerebro. El polimorfismo 5HTTLPR (*serotonin-transporter-linked polymorphic region*) se ha estudiado con el propósito de determinar su asociación con la depresión y trastornos similares<sup>22</sup>, así como con el TDAH<sup>23,24</sup>. El 5HTTLPR es un polimorfismo de inserción/delección de 44 pb en la región promotora del gen SERT, el cual está asociado con cambios en los niveles de transcripción de ARN mensajero y las concentraciones de la proteína<sup>25</sup>. El alelo largo (L) consiste en 16 repeticiones y el alelo corto (S), en 14<sup>26</sup>. La variante homocigota del alelo L se

relaciona con el incremento de la actividad transcripcional del promotor de 5 HTTLPR, lo que incrementa la expresión de SERT y la recaptación de serotonina en relación con la variante S<sup>25</sup>.

Por otro lado, el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), ubicado en el cromosoma 11 (11p13)<sup>27</sup>, pertenece a la familia de proteínas denominadas neurotrofinas y está involucrado en diferentes mecanismos como la supervivencia neuronal en el sistema nervioso central y la plasticidad sináptica<sup>28,29</sup>. Diferentes estudios han identificado y relacionado una sustitución aminoacídica de valina por metionina (Val66Met) en el codón 66 del gen BDNF, la cual puede influir en el tráfico intracelular y la secreción de BDNF en el cerebro<sup>30,31</sup>. En cuanto al TDAH, el alelo G o Val se considera de riesgo<sup>30,32</sup>.

Finalmente, el gen catecol-o-metiltransferasa (COMT), localizado en el cromosoma 22 (22q11)<sup>33</sup>, codifica para una enzima encargada de catalizar la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina a las catecolaminas, incluyendo neurotransmisores de dopamina, epinefrina y norepinefrina<sup>34</sup>. La mayoría de los estudios realizados con el objetivo de determinar una asociación ente COMT y TDAH se han enfocado en el análisis del polimorfismo rs4680, el cual produce una sustitución de valina a metionina en el codón 158 (Val158Met) ubicado en el exón 4 de COMT<sup>35</sup>. Este polimorfismo se relaciona con la variación en la actividad de la enzima COMT, donde los homocigotos para Met muestran una reducción de 3-4 veces la actividad enzimática en comparación con los homocigotos Val<sup>35</sup>.

Recientemente se han realizado estudios con el objetivo de determinar la contribución de polimorfismos localizados en diferentes genes en el desarrollo del TDHA en la población colombiana<sup>36-38</sup>. En el presente estudio, se analizaron los polimorfismos más comunes de los genes *DAT1*, *SERT*, *COMT* y *BDNF* con el objetivo de determinar su posible asociación con el TDAH en un contexto familiar en una muestra de la población de Bogotá.

## Métodos

### Participantes

Niños (83,01%) y niñas (16,99%), con edad promedio de 10 años, que asistieron a consulta en el Hospital Pediátrico de la Misericordia. El diagnóstico claramente establecido por un psiquiatra de niños y adolescentes de acuerdo con los criterios de TDAH del DSM-IV-TR. La muestra de sangre de pacientes y familiares se tomó previo consentimiento informado y con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Los niños dieron su asentimiento para que sus datos se incluyeran en este estudio. La muestra total fue de 97 familias conformadas por padre, madre e hijo afectado (291 individuos).

### Genotipificación

Las muestras de sangre de pacientes y controles se procesaron mediante el método de *salting out*<sup>39</sup>. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se empleó para la identificación de variaciones en el número de copias (VNTR) de los polimorfismos 5HTTLPR y *DAT1*. La asignación de los genotipos se realizó

**Tabla 1 – Características clínicas de la población estudiada**

<b>Subtipo de TDAH</b>	
Combinado	67,8
Predominantemente inatento	6,8
Hiperactivo/impulsivo	25,4
<b>Comorbilidad</b>	
Trastorno oposicional desafiante	23,0
Ansiedad	6
Depresión	8
<b>Antecedentes patológicos</b>	
Asma o alergia	39
Infección crónica	15
Fracturas	17
<b>Medicamento</b>	
Ritalina	53,77
Loratadina	12,26
Sin medicamento	24,53
<b>Comportamiento</b>	
Irritabilidad	83,01
Fatiga	28,30
Angustia	46,22
Tristeza	30,18
Apatía	27,35

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Los valores expresan porcentajes.

por medio de geles de agarosa al 1,5% teñidos con SYBR® Safe DNA Gel y posteriormente se visualizaron con luz ultravioleta. Para los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) de los genes *BDNF* (rs6265) y *COMT* (rs4680), además de PCR convencional se realizó la metodología de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) usando la enzima de restricción *Hin111* (NlaIII). Los resultados se analizaron en geles de agarosa al 2,5%, teñidos con SYBR® Safe DNA Gel y se visualizaron con luz ultravioleta.

### Análisis estadístico

Los diferentes alelos y genotipos obtenidos de cada individuo estudiado se dispusieron en formato estándar PED y MAP para su posterior análisis con el software PLINK<sup>40</sup>. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se determinó usando un test  $\chi^2$ . La *odds ratio* (OR) de las diferentes variantes se calculó usando el test de desequilibrio de transmisión (TDT), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y significación estadística si  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Características clínicas

En total se evaluaron 97 trios procedentes en su mayoría de la ciudad de Bogotá (92,45%). La media de edad de los niños era 10,17 años. El 83,01% eran varones. En cuanto al nivel de escolaridad, el 62% de los niños analizados se encontraban en primaria; el 39%, en secundaria y el 4%, en preescolar. La mayoría de los niños estudiados pertenecían a los estratos 3 (48%) y 2 (36%), seguidos de los estratos 4 (12%) y 1 (8%).

**Tabla 2 – Frecuencias alélicas y genotípicas**

Gen	Variante	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica	
		Alelo	Proporción	Genotipo	Proporción
DAT1	VNTR de 40 pb (3' UTR)	10	0,780	10/10	0,617
		9	0,193	9/9	0,273
		11	0,013	10/11	0,010
		13	0,013	10/13	0,005
				9/11	0,005
SERT	Inserción/delección de 44 pb (promotor)	L	0,510	LL	0,248
		S	0,489	SS	0,227
				LS	0,523
COMT	rs4680 (región codificadora)	G	0,600	GG	0,300
		A	0,400	AA	0,100
				GA	0,600
BDNF	rs6265 (región codificadora)	G	0,865	GG	0,746
		A	0,134	AA	0,016
				GA	0,238

La [tabla 1](#) muestra las características clínicas de la población estudiada. Todos los porcentajes se obtuvieron a partir de la historia clínica y la observación durante las consultas. De los subtipos del TDAH observados en nuestra muestra, el combinado tenía la mayor frecuencia (67,8%), seguido del hiperactivo/impulsivo (25,4%) y el inatento (6,8%). La mayor comorbilidad acompañante del TDAH encontrada en la muestra fue el trastorno oposicional desafiante (23%). Los antecedentes patológicos más frecuentes son asma o atopia (39%), infección crónica (15%) y fracturas (17%). La mayoría de los niños del estudio estaban medicados con metilfenidato (Ritalina®) (53,77%) como tratamiento para el TDAH o loratadina (12,26%) para las alergias.

#### Estudio de asociación genética

Las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes analizadas se muestran en la [tabla 2](#). Para el VNTR del gen DAT1, se identificaron cuatro alelos, pero los alelos de 10 y 9 repeticiones fueron los más frecuentes. En el caso del polimorfismo de inserción/delección de 44 pb en la región promotora del SERT, únicamente los alelos L y S se observaron en frecuencias similares. De los dos alelos identificados en los genes COMT y BDNF, el G presenta mayor frecuencia en ambos casos. Todos los polimorfismos estudiados se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg.

El TDT implementado en el programa PILNK<sup>40</sup> se empleó con el propósito de determinar la posible transmisión preferencial de alelos de las variantes en los genes SERT, DAT1, BDNF (rs6265) y COMT (rs4680) en los tríos de la población de Bogotá

analizados ([tabla 3](#)). Los dos alelos más frecuentes de cada variante fueron los empleados para realizar los análisis. No se detectó una evidente transmisión preferencial de ninguno de los alelos de los padres heterocigotos a sus respectivos descendientes. Este resultado puede deberse al alto porcentaje de exclusión tanto de tríos homocigotos como de aquellos con uno de sus padres sin genotipificar, lo cual causa una reducción del tamaño de la muestra para el análisis de TDT ([tabla 3](#)). Sin embargo, para los polimorfismos de DAT1, COMT y BDNF, se observó OR > 1, pero sin significación estadística.

#### Discusión

El presente estudio se basó en 97 tríos, en los que la edad de los hijos afectados variaba entre los 6 y los 17 años. Otro estudio previo en población colombiana identificó que la mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra entre los 12 y los 17 años (36,9%), seguida de la de los grupos de 4-5 años (33,1%) y 6-11 años (30%)<sup>5</sup>. Por otro lado, la relación varones:mujeres detectada concuerda con la de estudios en otras poblaciones, con relaciones de 6:1 a 12:1 en muestras clínicas y 3:1 en muestras poblacionales<sup>41</sup>. Además, nuestros resultados son similares a los obtenidos en estudios previos en población colombiana, en los que el sexo masculino se comportó como factor de riesgo de diagnóstico de TDAH<sup>4</sup>. La mayor prevalencia de este trastorno se observó en niños de primaria con estratos socioeconómicos bajos, al igual que lo hallado en otros estudios<sup>5,42</sup>. Los factores relacionados con la procedencia socioeconómica y cultural probablemente impliquen una serie de carencias

**Tabla 3 – Test de desequilibrio de transmisión (TDT)**

Cromosoma	Gen	Variante	A1	A2	T	U	MAF	p	OR (IC95%)	Exclusión (%)
5	DAT1	10R/9R	NO 10	10	23	18	0,2097	0,4349	1,27 (0,68-2,36)	41
17	SERT	5HTTLRP	S	L	28	35	0,4806	0,3778	0,8 (0,48-1,31)	19,1
22	COMT	rs4680	A	G	30	20	0,4094	0,1573	1,5 (0,85-2,64)	16,6
11	BDNF	rs6265	A	G	14	12	0,1233	0,6949	1,16 (0,53-2,52)	57,14

A1: alelo de menor frecuencia; A2: alelo de mayor frecuencia; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MAF: frecuencia del alelo menor; OR: odds ratio; T: transmisión de alelo de menor frecuencia; U: sin transmisión del alelo de menor frecuencia.



para el adecuado desarrollo de las habilidades de los niños, como la capacidad de centrar la atención<sup>42</sup>.

En cuanto a los factores genéticos, diversos estudios realizados en los últimos años han puesto en evidencia la importancia de diferentes variantes génicas en el desarrollo del TDAH<sup>43,44</sup>. Estos estudios han permitido identificar polimorfismos (SNP y VNTR) localizados en la región codificadora y reguladora de genes candidatos, ubicados principalmente en las vías dopaminérgica y serotoninérgica, que se asocian con este trastorno<sup>9,12,17,23,24</sup>. En el presente estudio se analizaron los polimorfismos más comunes de los genes *DAT1*, *SERT*, *COMT* y *BDNF* con el objetivo de determinar la posible asociación de estos polimorfismos con el TDAH en un contexto familiar en población de Bogotá. Los resultados obtenidos por medio del TDT indican que ninguna de las variantes genéticas analizadas presentaba una transmisión preferencial de padres a hijo de ninguno de los alelos. Se han descrito resultados similares en otras poblaciones, donde se evidencia la asociación no significativa entre estas variantes y el TDAH. En el caso del gen *COMT*, análisis dirigidos al polimorfismo val/met (rs4680) en el exón 4<sup>45,46</sup> y otras variantes<sup>15,47</sup> han reportado resultados negativos de asociación con el TDAH. No obstante, la variante Val158Met se ha asociado con la buena respuesta del metilfenidato (MPH) para los síntomas de hiperactividad e impulsividad en niños<sup>48</sup>. También hay evidencia de una reducción de los síntomas con metilfenidato, hasta en un 62,5% con el genotipo val/val, respecto a otros genotipos después de 8 semanas de tratamiento<sup>49</sup>. Por otro lado, a pesar de que se ha demostrado que la concentración plasmática de *BDNF* se asocia con la gravedad de los síntomas de falta de atención<sup>50</sup>, no se ha podido replicar la asociación detectada entre el polimorfismo rs6265 de *BDNF* y el TDAH observada previamente<sup>44</sup>, al igual que en nuestro estudio. Para el gen *DAT1*, los análisis enfocados en el VNTR ubicado en la región 3'UTR y otras variantes indican un patrón heterogéneo<sup>11,13,14</sup>. Además, la baja razón de probabilidad reportada (OR = 1,10) en un metanálisis de la variante 3'UTR VNTR indica un efecto relativamente pequeño de este VNTR<sup>44</sup>. A pesar de la asociación no significativa detectada en nuestro estudio, la OR = 1,27 es muy similar al obtenido en estudios previos realizados por Gizer et al. en 2009<sup>44</sup>, lo que contribuye a la heterogeneidad reportada entre esta variante y el TDAH. De modo similar, hay evidencia de la asociación significativa entre el polimorfismo 5 HTTLPR del gen *SERT* y el TDAH<sup>23,51</sup>, mientras que otros no han podido reproducir dicha asociación<sup>24,52</sup>. Los resultados obtenidos en el presente estudio de la falta de asociación con la variante 5 HTTLPR también contribuyen a la discrepancia reportada.

Nuestros hallazgos y los obtenidos en estudios previos de asociación de las variantes analizadas de los genes *DAT1*, *SERT*, *COMT* y *BDNF* y el TDAH indican que la etiología de este trastorno es compleja y no depende de un único factor genético o ambiental. Futuros estudios centrados en otras variantes genéticas candidatas de estos y otros genes involucrados en neurotransmisión y/o funciones similares —como *DRD4*, *DRD5*, *HTR1B*, *SNAP-25*, *LPHN3* y *NOS1*<sup>53</sup>—, en combinación con análisis clínicos más robustos y una muestra poblacional más grande, podrán contribuir a una mejor comprensión del TDAH en la población colombiana.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Este trabajo fue financiado por la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología (FPIT) del Banco de la República de Colombia, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) código 110165745043 y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, por medio de una estancia posdoctoral corta a C.E. Arboleda-Bustos (Código: 30041).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 7:4-16.
2. Henríquez MZF, Rothhammer F, Aboitiz F. Modelos neurocognitivos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus implicaciones en el reconocimiento de endofenotipos. *Rev Neurol*. 2010;50:109-16.
3. Polanczyk GDLM, 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.
4. Pineda DAA, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao CG, Gomez LFP, et al. Prevalence on the attention deficit hiperactivity symptoms in 4 to 17 years general population children. *J Abnorm Child Psychol*. 1999;27:455-62.
5. Pineda DLF, Palacios JD, Ramirez D, Henao GC. Prevalence estimation of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbilidades in a Colombian sample. *Int J Neurosci*. 2003;113:49-72.
6. Faraone SV. Genetics of childhood disorders: XX. ADHD, Part 4: is ADHD genetically heterogeneous. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1455-7.
7. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54:3-16.
8. Elia JLS, Allen J, Nissley-Tsiopinis J, Borgmann-Winter Kahle J. Epigenetics: genetics versus life experiences. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:317-40.
9. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36:381-93.
10. Miller GM, De La Garza R, Novak MA, Madras BK. Single nucleotide polymorphisms distinguish multiple dopamine

- transporter alleles in primates: implications for association with attention deficit hyperactivity disorder and other neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2001;6:50-8.
11. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*. 2001;6:425-8.
  12. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:21-5.
  13. Wang YWZ, Yao K, Tanaka K, Yang Y, Shirakawa O, Maeda K. Lack of association between the dopamine transporter gene 3' VNTR polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han children: case-control and family-based studies. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29:246-51.
  14. Wohl MBC, Asch M, Cortese S, Orejarena S, Mouren MC, Gorwood P, et al. Lack of association of the dopamine transporter gene in a French ADHD sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;141B:309-11.
  15. 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.
  16. Genro JP, Polanczyk GV, Zeni C, Oliveira AS, Roman T, Rohde LA, et al. A common haplotype at the dopamine transporter gene 5' region is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1568-75.
  17. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*. 1992;14:1104-6.
  18. Elia JSJ, Turner T, Scharadt M, Tang SC, Kurtz N, Dunfey M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder genomics: update for clinicians. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:579-89.
  19. Madras BK, Fischman AJ. The dopamine transporter: relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res*. 2002;130:57-63.
  20. Heils ATA, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;6:2621-4.
  21. Lesch KBD, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S, Benjamin J, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274:1527-32.
  22. Lotrich FE, Pollock BG. Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet*. 2004;14:121-9.
  23. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 2001;105:91-5.
  24. Heiser P, Dempfle A, Friedel S, Konrad K, Hinney A, Kiefl H, et al. Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114:513-21.
  25. Kenna GA, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S, Kenna JA, et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:19-35.
  26. Hariri ARMV, Tessitore A. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002;297:400-3.
  27. Maisonpierre PC, Lebeau MM, Espinosa R, Belluscio L, De La Monte SM, Squinto S, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*. 1991;10:558-68.
  28. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz J, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*. 2001;411:86-9.
  29. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1144:97-112.
  30. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112:257-69.
  31. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24:4401-11.
  32. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry*. 2005;10:939-43.
  33. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992;44:261-8.
  34. Mick EWJ, Wilens TE, Biederman J, Faraone SV. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children. *BMC Psychiatry*. 2009;9:2.
  35. Lachman HMPD, 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.
  36. Fonseca DJMH, Gálvez JM, Forero DA, Talero-Gutierrez C, Velez-Van-Meerbeke A. Lack of association of polymorphisms in six candidate genes in colombian adhd patients. *Ann Neurosci*. 2015;22:217-21.
  37. Gálvez JMFD, Fonseca DJ, Mateus HE, Talero-Gutierrez C, Velez-Van-Meerbeke A. Evidence of association between SNAP25 gene and attention deficit hyperactivity disorder in a Latin American sample. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2014;6:19-23.
  38. Agudelo JAGJ, Fonseca DJ, Mateus HE, Talero-Gutiérrez C, Velez-Van-Meerbeke A. Evidence of an association between 10/10 genotype of DAT1 and endophenotypes of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurologia*. 2014;30:137-43.
  39. Benitez BAFD, Arboleda GH, Granados LA, Yunis JJ, Fernandez W, Arboleda H. Exploration of genetic susceptibility factors for Parkinson's disease in a South American sample. *J Genet*. 2010;89:229-32.
  40. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81:559-75.
  41. Voeller KK. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2004;19:798-814.
  42. Talero C, Espinosa A, Meerbeke V. Trastorno de atención en las escuelas públicas de una localidad de bogotá: percepción de los maestros. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005;53:212-8.
  43. Khan SA, Faraone SV. The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8:393-7.
  44. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126:51-90.
  45. Hawi ZMN, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene

- polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am J Med Genet.* 2000;96:282-4.
46. Cheuk DKWV. Meta-analysis of association between a catechol-o-methyltransferase gene polymorphism and attention hyperactivity disorder. *Behav Genet.* 2006;36:282-4.
  47. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry.* 2009;14:546-54.
  48. Kereszturi ETZ, Bogнар E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:291-8.
  49. Cheon KAJJ, Cho Dy. Association of the catechol-O-methyltransferase polymorphism with methylphenidate response in a classroom setting in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet.* 2006;36:651-9.
  50. Shim SHHY, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, Kim YK. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B:976-81.
  51. Kent LDU, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, 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.
  52. Wigg KG, Takhar A, Ickowicz A, Tannock R, Kennedy JL, Pathare T, et al. Gene for the serotonin transporter and ADHD: no association with two functional polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:566-70.
  53. Hawi ZCT, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarra W, Bellgrove MA. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2015;20:289-97.