

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DOS *GENES* MAOA, HTR2B Q20 E COMT NO COMPORTAMENTO DOS INDIVÍDUOS AGRESSIVOS

Adrielle Brito da Matta Bastos¹
Jessyca Laleska Silva Reis²
Lorena Bispo dos Santos³
Luiz Fernando Quintanilha de Mesquita⁴

Resumo

A violência é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Algumas pessoas respondem de forma excessivamente agressiva a estímulos considerados supérfluos e, neste sentido, podemos destacar fatores como aspectos sociais, econômicos e genéticos como relevantes neste processo. Nos últimos anos, é crescente o número de artigos científicos que trazem evidências cada vez mais consistentes do envolvimento genético neste tipo de comportamento não usual. Dentre os *genes* estudados, MAOA, COMT e HTR2B Q20 têm sido descritos com maior frequência e profundidade. O presente artigo apresenta uma breve revisão acerca da participação desses *genes* na manifestação do comportamento agressivo e foi baseado em artigos publicados nas bases de dados Lilacs, PubMed e Scielo nos últimos vinte anos. Com base nos artigos selecionados, conclui-se que há, de fato, participação genética na predisposição ao comportamento violento, entretanto este componente não pode ser considerado um fator isolado.

Palavras-chave: MAOA; COMT; HTR2B Q20; Gene; Mutação; Agressividade.

Abstract

It is notorious that some people respond too aggressively to stimuli considered superfluous. Thereby, several factors have constantly been related to aggressive behavior of the individual, among which we can list the social, economic and genetic factors. Recently, the scientific literature has showed strong evidence of genetic involvement in this type of unusual behavior. Among the studied *genes*, MAOA, COMT, and HTR2B Q20 have been described as involved in this process. This work presents a brief review about the involvement of these *genes* in the manifestation of aggressive behavior and was based on articles published in the databases Lilacs, PubMed and Scielo in the last twenty years. Based on selected articles, it is concluded that there is, in indeed, genetic participation in the predisposition to violent behavior, however this component can't be considered an isolated factor.

Keywords: MAOA; COMT; HTR2B Q20; *Gene*; Mutation; Aggressiveness.

INTRODUÇÃO

Em 1996, a assembleia mundial da saúde declarou a violência como o maior e mais crescente problema de saúde pública no mundo (KRUG et al., 2002). A violência caracteriza-se pelo uso intencional da força física ou poder, real ou em ameaça, contra si próprio, contra outra pessoa, ou contra um grupo ou uma comunidade, que resulte ou tenha a possibilidade de resultar em lesão, morte, dano psicológico, deficiência de desenvolvimento ou privação. Estima-se que a violência seja uma das principais causas de morte no mundo entre pessoas de 15 a 44 anos (KRUG et al., 2002). Existem vários tipos de violência, desde a verbal até a

¹ Graduanda em Biomedicina (UNIFACS). E-mail: adrielledamatta@outlook.com

² Graduanda em Biomedicina (UNIFACS). E-mail: jessykalaleska@gmail.com

³ Graduanda em Biomedicina (UNIFACS). E-mail: lorenabispo_@hotmail.com

⁴ Docente da Universidade Salvador (UNIFACS). E-mail: luiz.mesquita@unifacs.br

física, mas todas têm um elo comum: indivíduos são os autores. Alguns fatores são descritos como potenciais influenciadores do comportamento agressivo nos indivíduos, entre eles estão aspectos sociais, econômicos e genéticos. Em relação ao componente genético envolvido neste processo, a literatura especializada tem reportado diversos dados que demonstram a influência expressiva de três *genes*: monoamina oxidase (MAO), Catecol-O-Metiltransferase (COMT) e 5-hidroxitriptamina (HTR2B). Estes, portanto, são foco do presente trabalho.

A Monoamina oxidase (MAO) é uma enzima da membrana mitocondrial externa que catalisa a degradação de diversas aminas, incluindo os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina (NISHIOKA et al., 2011). Já o gene COMT fornece instruções para síntese de uma enzima chamada Catecol-O-Metiltransferase, que tem como função degradar catecolaminas (dopamina, epinefrina e norepinefrina). Esta forma da enzima ajuda a controlar os níveis de certos hormônios e, no cérebro, a COMT ajuda na degradação de certos neurotransmissores. O HTR2B é conhecido como gene da impulsividade e está localizado no braço longo do cromossomo 2, na banda q37.1 (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2016). Esse gene é responsável pela formação da proteína que funciona como receptor da serotonina na membrana celular, mas em alguns casos ocorre uma mutação nesse gene, que passa a ser chamado de HTR2B Q20 e tem sua atividade reduzida no corpo humano.

Todos os *genes* supracitados têm sido relacionados a comportamentos violentos e, neste sentido, o objetivo do presente trabalho é descrever a influências dos *genes* MAOA, HTR2B Q20 e COMT no comportamento dos indivíduos com tendência à agressividade.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura cujo levantamento bibliográfico foi realizado em três bases: a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o MEDLINE/PubMed que utiliza bibliografia da *US National Library of Medicine*. As pesquisas foram feitas com os seguintes termos descritores: MAOA, COMT, HTR2B, HTR2B Q20, polimorfismo, mutação, agressividade, violência, comportamento e seus respectivos termos em inglês. Foi utilizado o operador booleano AND para melhores resultados. Foram incluídos artigos publicados no período de 2002 a 2016 nos idiomas português, espanhol e inglês. Para a verificação das pesquisas, os títulos e resumos dos artigos selecionados foram analisados. Foram analisados na íntegra os

artigos cujos resumos não forneciam informações suficientes para uma decisão sobre sua exclusão desta análise.

RESULTADOS E DICUSSÃO

Não foram encontrados na literatura artigos que contemplassem os três *genes* e suas relações com o comportamento agressivo e sim, cada um deles separadamente relacionados às esferas do comportamento agressivo. Para que a pauta desta análise fique mais clara, trataremos de uma forma geral do assunto e também de cada gene relacionado à agressão de maneira individual.

A violência com o passar dos anos tem se tornado um problema de saúde pública e a incidência de atos violentos tem sido cada vez maior. De maneira geral, todas as pessoas estão propícias a perder o controle em momentos de muito estresse, incluindo as mais pacatas sendo as razões para tal comportamento multivariados. Esta perda de controle excessiva pode estar relacionada ao funcionamento anormal de alguns *genes* o que pode ser um fator significativo para desencadear um comportamento violento. Dentre esses *genes* estão o COMT, MAOA e HTR2B Q20. Recentemente, grandes contribuições foram feitas em relação à neurobiologia da violência e agressão o que, em última análise, contribuem pra o avanço do diagnóstico clínico e intervenções terapêuticas desses casos (ROSELL; SIEVER, 2015).

Alguns indivíduos que possuem mutações nesses *genes* quando submetidos a certos fatores externos apresentam uma deficiência em sentir empatia, remorso, princípio moral e, em alguns casos, essa deficiência congênita é agravada por fatores externos, como o fator social. Até a década de 80, a maioria dos pesquisadores acreditavam que crianças abusadas eram mais susceptíveis ao desenvolvimento de comportamentos violentos e antissociais na vida adulta, mostrando a importância dos componentes ambientais como fatores de risco para este tipo de comportamento. No entanto, apenas na década de 90 alguns autores começaram a investigar a participação do componente genético como um fator de susceptibilidade para o desenvolvimento de comportamentos violentos e antissociais. O desenvolvimento da violência não é só mediado pelo ambiente, mas também, seria o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais (CORDEIRO; SIQUEIRA-ROBERTO; VALLADA, 2007; MOFFITT, 2005). Alguns investigadores científicos importantes propõem uma clara diferenciação entre criminosos cujos comportamentos violentos começaram durante a adolescência e podem ser reabilitados e os reincidentes cuja agressividade primeiro se

manifesta no início da infância. Também discutem os defeitos encontrados em vários *genes* que são associados a um comportamento agressivo em pesquisa com seres humanos e animais (JARA V.; FERRER D., 2005).

Estudos realizados com crianças que possuem tendência à agressividade mostram que isso ocorre mais frequentemente quando existe polimorfismo na região promotora do gene promotor da MAOA, o que confere os baixos níveis de expressão da enzima. Devido à baixa atividade do gene, essas crianças apresentaram uma maior chance de desenvolver comportamento antissocial. Duas isoenzimas da MAO foram descritas e nomeadas de A e B. A MAOA age preferencialmente sobre a serotonina e a noradrenalina; a MAOB atua sobre as feniletilaminas e a benzilamina, ao passo que a dopamina é um substrato de ambas as formas da MAO. O gene que codifica a MAOA está localizado no braço curto do cromossomo X, entre as bandas Xp11.23 e Xp11.43, possuindo 15 éxons na sua estrutura (HOLGUÍN MENDOZA; PALACIOS CASADOS, 2014; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2016; NISHIOKA et al., 2011). Assim, este polimorfismo funcional na MAOA, pode ser um fator de risco para comportamentos impulsivos nessas crianças (CORDEIRO; SIQUEIRA-ROBERTO; VALLADA, 2007; JORDAN, 2015). Com esse polimorfismo, a enzima fica com baixa expressão e prejudica a degradação da serotonina (neurotransmissor que nos deixa em estado de alerta), noradrenalina (também chamada de norepinefrina, neurotransmissor precursor da adrenalina ou epinefrina e dopamina que promove vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e da automaticidade das regiões do coração) e dopamina (causa alterações de humor e sensação de prazer). A interação desses fatores causa diversos comportamentos que influenciam na agressividade.

O gene da Catecol-O-Metiltransferase (COMT) é considerado um possível candidato para esquizofrenia. O polimorfismo genético rs165599 da região 3' do gene COMT foi associado com a alteração da expressão do seu gene (CORDEIRO; SILVA; VALLADA, 2012). No córtex pré-frontal, esta enzima é muito importante na degradação metabólica de dopamina, um neurotransmissor capaz de influenciar a função cognitiva humana (MALHOTRA et al., 2002). O COMT está localizado no braço longo do cromossomo 22, na banda q11.21 (GENETICS HOME REFERENCE, 2007; KANG et al., 2016). As duas versões desta enzima são feitas a partir do mesmo gene. A forma mais longa, chamada de COMT ligado à membrana (COMT-MB) é essencialmente produzida por células nervosas do cérebro. Outros tecidos, incluindo o fígado, os rins e o sangue produzem uma forma mais

curta da enzima chamada COMT solúvel (COMT-S) (DÍEZ-MARTÍN et al., 2007; MATSUDA et al., 2010). A enzima Catecol-O-Metiltransferase é particularmente importante em uma área na parte frontal do cérebro chamada de córtex pré-frontal, que organiza e coordena a informação a partir de outras partes do cérebro (MALHOTRA et al., 2002). Esta região está envolvida com a personalidade, o planejamento, a inibição de comportamentos, pensamento abstrato, emoção (de curto prazo) e memória de trabalho. Para funcionar de forma eficiente, o córtex pré-frontal requer a sinalização por neurotransmissores como a dopamina e norepinefrina. Catecol-O-Metiltransferase ajuda a manter níveis adequados destes neurotransmissores nesta parte do cérebro. Com a inatividade da enzima, os indivíduos não têm o controle de humor necessário para a boa convivência e depois não se sentem culpados pelo que fazem. Nesse caso ocorre a desregulação dopaminérgica, prejudicando os processos cognitivos e causando sintomas psicóticos. Para que a MAOA e o COMT causem distúrbios de comportamento, ocorrem neles o chamado polimorfismo. Polimorfismos são variações nas sequências de bases que compõem o gene. Os polimorfismos podem ser uma troca de uma única base ou a repetição em série de um número variado de bases. O número de repetições influencia a eficácia de atividade do gene (MATSUDA et al., 2010).

A expressão do gene no cérebro humano foi avaliada, bem como a funcionalidade molecular do stop códon, o qual foi associado com doenças psiquiátricas marcadas por impulsividade (BEVILACQUA et al., 2010). Impulsividade, definida como a tendência para atuar sem previsão, compreende uma multiplicidade de construções e está associada com uma variedade de distúrbios psiquiátricos. Dissecando os diferentes aspectos do comportamento impulsivo e relacionando-os aos circuitos neurobiológicos específicos iria melhorar a nossa compreensão da etiologia de comportamentos complexos para os quais impulsividade é a chave, e avançar em estudos genéticos neste domínio comportamental (BEVILACQUA; GOLDMAN, 2013; KELSOE, 2010).

No caso do HTR2B, uma mutação causa uma mudança no stop códon da tradução da proteína e está passa a ser finalizada no códon Q20 gerando um receptor anômalo que não controla a entrada de serotonina, principalmente com grande estímulo externo. O códon de parada funcional, chamado C20T - Q20 no gene HTR2B foi identificado por meio de profundos estudos de sequenciamento genético de criminosos violentos masculinos finlandeses. O stop códon do HTR2B levou a resultados variáveis no ser humano mediados por mutações e a presença dele parece desempenhar um papel na agressividade impulsiva em condições onde se sabe que o controle de impulso é prejudicado, especialmente intoxicação

alcoólica. Em uma amostra epidemiológica, observou-se que os portadores masculinos finlandeses do stop códon não tiveram bom resultado em um teste neuropsicológico que avaliou a memória de trabalho e a função cognitiva executiva (BEVILACQUA; GOLDMAN, 2013). Embora o stop códon HTR2B está associado com transtornos caracterizados por impulsividade, a presença da variante genética é necessária, mas não suficiente para explicar episódios graves de comportamento impulsivo, portanto fatores externos são necessários para ativar essa característica com mais intensidade (BEVILACQUA; GOLDMAN, 2013). A relação receptor e neurotransmissor funciona como chave e cadeado, um neurotransmissor deve ser reconhecido por receptores específicos, quando ocorre a mutação no receptor, ele passa a não receber a quantidade de serotonina necessária para que haja o funcionamento correto, devido essa mutação ocorre o aumento dos comportamentos impulsivos.

Alterações desses *genes* podem estar juntas ou separadamente, presentes no organismo do ser humano influenciando de forma significativa o comportamento agressivo e agindo em conjunto com fatores externos.

CONCLUSÃO

No decorrer das pesquisas é possível notar que podemos continuar progressivamente em busca da identificação de fatores que ativem ou despertem o comportamento violento em indivíduos, como eles interagem entre si e com o ambiente contribuindo, assim, para a personalidade do ser humano em relação, especialmente, a predisposição à agressividade. É esperado que as análises desses *genes* possam ser uma forma de detectar quem tem predisposição à violência, além de incentivar o desenvolvimento de métodos para diminuir a influência dessas alterações genéticas no comportamento humano. Por fim, destacamos que não há um gene que define a agressividade especificamente, mas que o comportamento agressivo é o resultado da interação entre genética e ambiente social. Essa afirmação nos permite defender a ideia de que há uma influência genética significativa no âmbito da agressividade humana, tornando a formação do comportamento um processo ainda mais profundo, ligado a uma série de fatores.

REFERÊNCIAS

BEVILACQUA, L. et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. **Nature**, v. 468, n. 7327, p. 1061–6, dez. 2010.

BEVILACQUA, L.; GOLDMAN, D. Genetics of impulsive behaviour. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 368, n. 1615, p. 20120380, 2013.

CORDEIRO, Q.; SILVA, R. T. DA; VALLADA, H. Association study between the rs165599 catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 12, p. 913–916, dez. 2012.

CORDEIRO, Q.; SIQUEIRA-ROBERTO, J.; VALLADA, H. Gene-environment interaction and violence manifestation. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 3, p. 293–294, set. 2007.

DÍEZ-MARTÍN, J.; HOENICKA, J.; MARTÍNEZ, I.; ARAGÜÉS, M.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, R.; ÁNGEL JIMÉNEZ-ARRIERO, M.; PONCE, G.; RUBIO, G.; PALOMO, T.; ADDICTION RESEARCH GROUP, P. AND. Polimorfismo Val158Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles. **Medicina Clínica**, v. 128, n. 2, p. 41–44, jan. 2007.

GENETICS HOME REFERENCE. **COMT - catechol-O-methyltransferase**.

HOLGUÍN MENDOZA, T. E.; PALACIOS CASADOS, J. J. La genética del trastorno antisocial de la personalidad: Una revisión de la bibliografía. **Salud mental**, v. 37, n. 1, p. 83–91, 2014.

JARA V., M.; FERRER D., S. Genética de la Violencia. **Revista chilena de neuro-psiquiatria**, v. 43, n. 3, p. 188–200, set. 2005.

JORDAN, B. [Genes for extreme violent behaviour?]. **Médecine sciences : M/S**, v. 31, n. 1, p. 105–10, jan. 2015.

KANG, E.; CHOE, A. Y.; KIM, B.; LEE, J.-Y.; CHOI, T. K.; NA, H.-R.; LEE, S.-H. Serotonin Transporter and COMT Polymorphisms as Independent Predictors of Health-related Quality of Life in Patients with Panic Disorder. **Journal of Korean medical science**, v. 31, n. 5, p. 757–63, maio 2016.

KELSOE, J. R. Behavioural neuroscience: A gene for impulsivity. **Nature**, v. 468, n. 7327, p. 1049–1050, dez. 2010.

KRUG, E. G.; DAHLBERG, L. L.; MERCY, J. A.; ZWI, A. B.; LOZANO, R. **World report on violence and health WHO**, v. 360, out. 2002.

MALHOTRA, A. K.; KESTLER, L. J.; MAZZANTI, C.; BATES, J. A.; GOLDBERG, T.; GOLDMAN, D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 4, p. 652–4, abr. 2002.

MATSUDA, J. B.; BARBOSA, F. R.; MOREL, L. J. F.; FRANÇA, S. DE C.; ZINGARETTI, S. M.; SILVA, L. M. DA; PEREIRA, A. M. S.; MARINS, M.; FACHIN, A. L. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT_{2A}) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia? **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 2, p. 141–145, abr. 2010.

MOFFITT, T. E. Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research. **Advances in genetics**, v. 55, p. 41–104, 2005.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, U. S. N. L. OF M. **MAOA monoamine oxidase A [Homo sapiens (human)]**, 2019.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, U. S. N. L. OF M. **HTR2B 5-hydroxytryptamine receptor 2B [Homo sapiens (human)]**, 2018.

NISHIOKA, S. A.; PERIN, E. A.; SAMPAIO, A. S.; CORDEIRO, Q.; CAPPI, C.; MASTROROSA, R. S.; MORAIS, I. A.; REIS, V. N. DE S.; ROSÁRIO, M. C. DO; HOUNIE, A. G. O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 1, p. 34–42, 2011.

ROSELL, D. R.; SIEVER, L. J. The neurobiology of aggression and violence. **CNS spectrums**, v. 20, n. 3, p. 254–79, jun. 2015.