

# Estudos de associação genética no transtorno obsessivo-compulsivo

Genetic association studies in obsessive-compulsive disorder

ALINE SANTOS SAMPAIO<sup>1,2</sup>, RITA MÁRCIA PACHECO LINS<sup>3</sup>, RENATO DALTRO-OLIVEIRA<sup>3</sup>, LUCAS DE CASTRO QUARANTINI<sup>3,4</sup>, MARIA CONCEIÇÃO DO ROSÁRIO<sup>5</sup>, EURÍPEDES CONSTANTINO MIGUEL<sup>1</sup>, ANA GABRIELA HOUNIE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

<sup>2</sup> Serviço Médico Universitário Dr. Rubens Brasil, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

<sup>3</sup> Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA.

<sup>4</sup> Pós-graduação em Medicina e Saúde, UFBA.

<sup>5</sup> Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Instituição onde o trabalho foi elaborado: Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Recebido: 23/6/2012 – Aceito: 3/7/2013

## Resumo

**Introdução:** O caráter familiar do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) já é bem estabelecido. Ele segue o modelo complexo de transmissão genética que envolve a influência de diversos genes de pequeno efeito em interação com o ambiente. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos de associação genética com o TOC por meio de busca de artigos publicados até 2012 nas bases de dados: PubMed, Embase e SciELO, usando os termos MeSH, seus associados ou sinônimos para “*obsessive-compulsive disorder*”, “*gene*” e “*genetic association studies*”. **Resultados:** Foram selecionados 105 artigos cujos principais resultados foram agrupados em grupos de genes relacionados a serotonina, dopamina, glutamato, GABA, substância branca, hormônios, sistema imune e outros genes (MAO-A, BDNF, COMT). **Conclusão:** Há grande variabilidade nos achados de estudos de associação entre os diversos genes candidatos estudados e o TOC. Genes relacionados às vias glutamatérgicas são candidatos promissores, porém não há associação conclusiva entre nenhum dos genes candidatos estudados e o TOC. Estudos de associação com grande tamanho amostral, avaliação de subgrupos mais homogêneos do fenótipo e metanálises ainda são necessários.

Sampaio AS, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(5):177-90

**Palavras-chave:** Associação, gene, transtorno obsessivo-compulsivo, revisão.

## Abstract

**Background:** Obsessive-compulsive disorder (OCD) segregates in families. It follows a complex model of genetic transmission, which involves the influence of several small effect genes interacting with the environment. **Methods:** A systematic review of genetic association studies in OCD was performed. Articles published until 2012 were searched in the databases PubMed, Embase and SciELO using the terms of MeSH and its associates or synonyms for “*obsessive-compulsive disorder*”, “*gene*” and “*genetic association studies*”. **Results:** We selected 105 papers and described their main results grouped as genes related to: serotonin, dopamine, glutamate, GABA, white matter, immune system, hormones and other genes. **Conclusion:** There is high variability between findings of association studies among the several candidate genes studied in OCD. Glutamate-related genes are promising candidates for OCD, but there is no conclusive association between any of the candidate genes studied and OCD. Association studies with large sample size, evaluation of more homogeneous subgroups of phenotype and meta-analyses are still needed.

Sampaio AS, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(5):177-90

**Keywords:** Association, gene, obsessive-compulsive disorder, review.

## Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é o quarto transtorno psiquiátrico mais frequente, com prevalência de 2,0% a 2,5% ao longo da vida<sup>1</sup>. Segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), o TOC é caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões capazes de interferir no funcionamento normal do indivíduo. Essas obsessões/compulsões ocorrem por no mínimo 1 hora por dia e acarretam sofrimento significativo ou comprometimento social<sup>2</sup>.

O TOC é um transtorno em geral crônico e se manifesta independentemente de sexo, raça, inteligência, estado civil, nível socioeconômico, religião ou nacionalidade. Os estudos transculturais mostram que os sintomas do TOC são semelhantes nas diversas populações e culturas<sup>3</sup>, fatos que falam a favor de fatores biológicos e genéticos, contribuindo para sua etiologia.

Apesar de teorias psicológicas terem embasado o surgimento do conceito de TOC<sup>4</sup> existem evidências crescentes de que ele é mediado por interação genético-ambiental. De fato, o envolvimento

de fatores genéticos na etiologia do TOC vem sendo enfatizado desde as primeiras descrições do quadro<sup>5</sup>.

## Estudos em genética humana

A psiquiatria genética busca entender como fatores biológicos e ambientais interagem para causar um transtorno psiquiátrico específico. Os modelos de estudos de genética humana utilizados para avaliar fatores etiológicos dos transtornos psiquiátricos são divididos em dois grupos: genético-epidemiológico e genético-molecular.

## Estudos genético-epidemiológicos

A psiquiatria genético-epidemiológica é uma ciência que lida com “causas, distribuições e controle de doenças em grupos de familiares e com as causas genéticas de doenças nas populações”<sup>6</sup>. A epidemiologia genética utiliza como metodologia os estudos de famílias, de gêmeos, de adoção ou de análises de segregação.

## Estudos de famílias

Utilizam o desenho epidemiológico do tipo caso-controle. Assim, verifica-se a frequência do transtorno investigado em familiares de portadores do fenótipo (probandos caso) e compara-se à frequência desse mesmo transtorno em familiares de indivíduos que não apresentem o quadro (probandos controle). Se a frequência do fenótipo estudado for significativamente maior no grupo de parentes dos indivíduos portadores desse fenótipo, pode-se afirmar que ele apresenta caráter familiar<sup>6</sup>. Uma metanálise de estudos de famílias no TOC, envolvendo 312 probandos e 1.209 familiares de primeiro grau de probandos com TOC, encontrou risco agregado de 8,2% entre os familiares “caso” e de 2% entre os familiares “controle”, com uma razão de chances de 4 (95% IC = 2,2;7,1) de apresentar TOC<sup>7</sup>.

## Estudos de gêmeos

Comparam a concordância para determinado fenótipo entre gêmeos monozigóticos (MZ), com a concordância observada entre gêmeos dizigóticos (DZ). Tal tipo de estudo parte do pressuposto de que gêmeos MZ e DZ sofrem influência ambiental parecida, contudo os MZ compartilham 100% da carga genética, enquanto os DZ compartilham cerca de 50%. Desse modo, em fenótipos mais influenciados pelo ambiente, as taxas de concordância entre MZ e DZ seriam semelhantes, ao passo que em fenótipos mais influenciados pelo componente genético a taxa de concordância nos MZ seria maior que nos DZ<sup>8</sup>. Além disso, as investigações com gêmeos permitem também estimar a herdabilidade ( $h^2$ ), ou seja, o tamanho do efeito genético na determinação do fenótipo estudado. Dados de 28 estudos de gêmeos no TOC têm mostrado convincentemente que os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) são hereditários, com contribuições genéticas médias de 45% a 65% em crianças e de 27% a 47% em adultos<sup>9</sup>.

## Estudos de adoção

Permitem maior separação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia de um transtorno, uma vez que as crianças não compartilham do ambiente doméstico com seus pais biológicos. Sua principal limitação é que os lares que adotam não representam ambientes de maior risco (por exemplo, ambientes de pobreza e privação extremas)<sup>8</sup>. Geralmente os estudos de adoção avaliam a história de transtornos mentais na família biológica e correlacionam com fatores psicossociais protetores ou de risco presentes na família adotiva<sup>8</sup>. Até onde conhecemos, não existem estudos de adoção no TOC.

## Análise de segregação

Avalia se a transmissão do fenótipo estudado, ao longo das gerações, nas famílias, pode ser explicada por algum modelo genético mendeliano. Alguns dos modelos genéticos avaliados por análises de segregação são: não transmissão; autossômico dominante; autossômico recessivo; poligênico (vários genes de pequeno efeito); multifatorial (vários genes de pequeno efeito somados à influência ambiental) e misto. O modelo de transmissão mais aceito para o TOC é o modelo misto ou complexo, que envolve a influência de diversos genes de pequeno efeito em interação com o ambiente<sup>6</sup>.

## Estudos de genética molecular

Diversos estudos em epidemiologia genética foram concordantes em afirmar que o TOC é um transtorno familiar. Com o advento de técnicas cada vez mais modernas de biologia molecular, houve o interesse crescente em identificar quais seriam os genes envolvidos na fisiopatologia desse transtorno. A maior parte dos estudos genéticos no TOC busca avaliar sua associação com genes relacionados a circuitos cerebrais que fazem parte dos mecanismos fisiopatológicos do quadro.

## Estudos de ligação

Avaliam se um determinado marcador genético com localização conhecida cossegrega com o fenótipo ao longo de gerações. Quando dois *loci* gênicos estão situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, eles tendem a ser transmitidos juntos (ligados), sem ocorrer recombinação entre os cromossomos homólogos (*crossover*). Portanto, se os membros afetados de uma família sempre herdaram um marcador genético, o gene para a doença provavelmente se localiza próximo ao marcador. A principal limitação do estudo é a necessidade da avaliação de várias gerações de famílias com múltiplos afetados, pois muitos transtornos chamados de “complexos”, como o TOC, decorrem da interação entre múltiplos genes e outros fatores (ambientais), o que dificulta a investigação etiológica<sup>6</sup>.

## Estudos de associação

Têm a finalidade de detectar genes específicos envolvidos em um transtorno. Com o desenho de caso-controle, tenta-se investigar se existe uma distribuição significativamente diferente de uma variante alélica entre os indivíduos afetados (casos) e não afetados (controles) pelo fenótipo<sup>10</sup>. A principal limitação da análise de associação caso-controle pode ser a estratificação populacional, ou seja, quando os casos não estão etnicamente pareados com os controles. Os estudos de associação baseados em famílias, que avaliam o probando e seus pais biológicos, o que constitui um “trio”, controla o viés da estratificação populacional, uma vez que a comparação é feita dentro de cada núcleo familiar. Nessas análises, o que se avalia são os alelos que foram transmitidos para os afetados em comparação com os alelos não transmitidos por métodos denominados Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT) e Risco Relativo do Haplótipo (HRR)<sup>6</sup>.

Podem ser avaliados, nos estudos de associação, diversos marcadores cobrindo todo o genoma em um estudo de varredura de genoma (*Genomewide Association Study*). Porém, a maioria dos estudos de associação avalia polimorfismos situados em genes candidatos. Polimorfismo é uma variação encontrada no DNA que está presente em mais de 1% da população. Os polimorfismos podem ser por troca de uma única base nitrogenada (*single nucleotide polymorphism* – SNP) ou por variação do número de repetições de uma sequência de bases em determinado *locus* (*variable number of tandem repeats* – VNTR). Escolhe-se o gene candidato a ser pesquisado a partir de alguma hipótese que o relacione ao transtorno estudado. Essa escolha pode se basear em características clínicas, fisiopatológicas ou de resposta terapêutica a determinados psicofármacos.

Esta revisão busca apresentar os resultados dos estudos de associação entre genes candidatos e o TOC.

## Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática por meio de busca de artigos publicados até 4 de maio de 2012 nas bases de dados PubMed, Embase e SciELO, usando os termos MeSH, seus associados ou sinônimos para “*obsessive-compulsive disorder*”, “*gene*” e “*genetic association studies*”.

Cada termo foi pesquisado separadamente (PubMed: termo 1 = 1.662.401 resultados; termo 2 = 14.124 resultados; termo 3 = 14.124 resultados; Embase: termo 1 = 227.040 resultados; termo 2 = 19.244 resultados; termo 3 = 16.843 resultados; SciELO: termo 1 = 4.719 resultados, termo 2 = 209 resultados, termo 3 = 181 resultados), e posteriormente as três buscas foram combinadas usando o termo “AND”, resultando em 202 referências no PubMed, 49 referências no Embase e 7 referências no SciELO. As referências foram enviadas para o programa de gerenciamento de referências EndNote<sup>®</sup> e as duplicatas foram descartadas. As referências foram selecionadas e os textos completos foram avaliados por dois pesquisadores independentes (A.S.S. e R.P.L.), com base nos critérios de inclusão, sendo eles: 1) estudos originais ou revisões sobre associação com genes candidatos; 2) os probandos deveriam preencher critérios pelo DSM-III ou DSM-IV para transtorno obsessivo-compulsivo; 3) os estudos deveriam estar escritos em inglês, português ou espanhol (Figura 1).

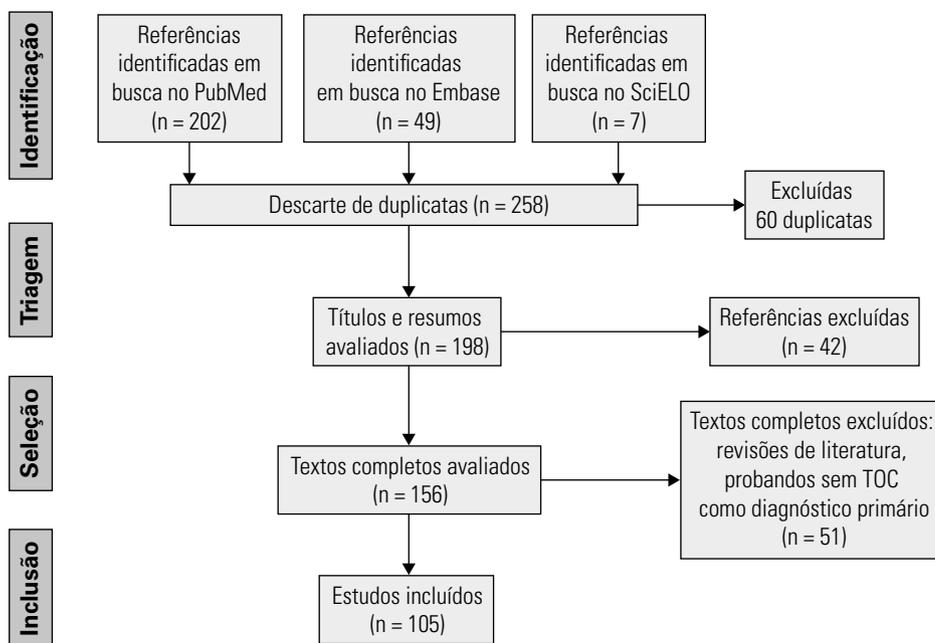


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de artigos.

A lista de referências dos estudos selecionados foi examinada para avaliar estudos não encontrados na base de dados.

## Resultados

Foram selecionados 105 estudos cujos principais resultados estão resumidos a seguir.

### Genes relacionados à serotonina

#### Gene do transportador da serotonina (SLC6A4, 5-HTT, SERT, 5HTTLPR)

*Cromossomo: 17; localização: 17q11.1-q12*

O gene do transportador de serotonina é um gene candidato importante, uma vez que ele representa o alvo primário dos inibidores da recaptação de serotonina (IRS). Hanna *et al.* relataram uma associação entre os níveis sanguíneos de serotonina e genótipos específicos da 5-HTT em famílias de pacientes com TOC<sup>11</sup>.

Uma região polimórfica, composta por 16 elementos repetidos, foi descrita próxima do início da zona de transcrição do gene 5-HTT; o polimorfismo 5HTTLPR consiste de uma inserção ou deleção de 44-pb envolvendo elementos repetidos de seis a oito vezes, gerando dois alelos funcionais: um alelo curto (S) e um alelo longo (L)<sup>12</sup>. No entanto, Hu *et al.* relataram que o polimorfismo 5HTTLPR é funcionalmente trialélico, resultando da substituição de (A) por (G) no alelo (L)<sup>13</sup>. Outro polimorfismo desse gene corresponde a um número variável de repetições em tandem (VNTR) no par de base 17(bp); o VNTR é denominado STin2 e envolve diferentes alelos<sup>14</sup>. Os estudos relacionados com o gene 5-HTT estão descritos na tabela 1.

#### Receptor de serotonina tipo 2A (HTR2A, 5-HT2A)

*Cromossomo: 13; localização: 13q14-q21*

As evidências que sugerem uma ação do receptor 2A da serotonina no TOC partem de relatos de benefício no uso de alucinógenos

(estimulantes potentes de 5-HT2A) e a tendência da clozapina em desencadear SOC em portadores de esquizofrenia<sup>15</sup>.

Os dois polimorfismos mais estudados no TOC são -1438 A/G e T102C. Alguns estudos demonstram associação entre TOC e o alelo AA do polimorfismo -1438 G/A em mulheres<sup>16,17</sup> e em amostra de crianças e adolescentes<sup>18</sup>. Esses resultados não foram replicados em outros estudos<sup>15,19</sup>. Liu *et al.* estudaram uma amostra chinesa de 103 trios e encontraram associação significativa entre TOC e o polimorfismo 5-HT2A-1438G/A ( $p = 0,0389$ ) e desequilíbrio de transmissão no grupo de início tardio ( $p = 0,0132$ ) e no grupo masculino ( $p = 0,0255$ )<sup>20</sup>. Em relação à variante T102C, vários estudos não encontraram associação significativa com o TOC<sup>15,21</sup>. Tot *et al.* encontraram que os genótipos T102T e o genótipo AA da variante -1438 A/G estavam associados a aumento da gravidade do TOC<sup>22</sup>. Meira-Lima *et al.* também encontraram que a variante silenciosa C516T estava associada ao TOC<sup>23</sup>.

#### Receptor de serotonina tipo 1B (HTR1B, 5HT1B)

*Cromossomo: 6; localização: 6q13*

Os efeitos benéficos dos antipsicóticos atípicos e substâncias alucinógenas em receptor 5HT1B em alguns pacientes com TOC sugerem que esse receptor pode estar envolvido na neurobiologia do TOC.

Mundo *et al.* encontraram uma transmissão preferencial do alelo G861 para portadores de TOC<sup>24</sup> e confirmaram esses achados em um estudo longitudinal<sup>25</sup>. Camarena *et al.* também encontraram uma transmissão preferencial da variante G861 comparada a C861 no grupo com escores mais altos da YBOCS (Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos Yale-Brown), apesar de não terem encontrado associação com TOC<sup>26</sup>. Liu *et al.* encontraram associação desse gene com TOC de início precoce ( $p = 0,0389$ )<sup>20</sup>. Por sua vez, dois outros estudos tiveram achados negativos<sup>27,28</sup>. Achados preliminares de associação entre o alelo G861 e sintomas de ordem/arranjo/simetria deixam a sugestão de análises fenotípicas mais refinadas em estudos em genética<sup>29</sup>.

**Tabela 1.** Estudos de associação entre o transtorno obsessivo-compulsivo e os polimorfismos do gene do transportador da serotonina (5HTT) e do promotor do transportador da serotonina (5HTTLPR)

Tipo de estudo	Genótipo	População	Fenótipo	Amostra Casos/Controles	Resultados	Referência
CC	5HTTLPR	Italiana	TOC	180/112	NS	(158)
CC	5HTTLPR	Brasileira	TOC	79/202	NS	(23)
CC/BF	5HTTLPR	Francesa/Alemã	TOC	106 famílias 86/171	NS	(159)
CC/BF	5HTTLPR	Mexicana	TOC	43 famílias 115/136	NS	(160)
BF	5HTTLPR	Alemã	TOC de início precoce	64 famílias	NS	(28)
CC	5HTTLPR, VNTR	Indiana	TOC	93/92	Associação entre 5-HTTLPR e gravidade do TOC ( $p = 0,036$ ); VNTR: NS NS	(161)
CC	5HTTLPR, VNTR	Coreana	TOC	148/157	NS	(21)
CC	5HTTLPR, VNTR	Caucasiana	TOC	295/657	NS	(89)
CC	5HTTLPR, VNTR	Espanhola-caucasiana	TOC	97 TOC/570 controles psiquiátricos/406 controles sadios	Excesso de genótipos 12/12 e 12/10 em pacientes com TOC	(162)
CC	5HTTLPR	Espanhola-caucasiana	TOC	99 TOC/456 controles psiquiátricos/420 controles sadios	5HTTLPR: NS; VNTR: excesso de genótipo 12/12, 12/10 e 12/9 em pacientes com TOC	(19)
CC	5HTLLPR	Chinesa Han	TOC	207/275	NS	(163)
CC	5HTLLPR	Coreana	TOC	124/171	Alelo L no TOC apresentou maiores escores em sintomas religiosos/somáticos ( $p = 0,005$ )	(164)

TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; NS: não significante; CC: caso-controle; BF: baseado em famílias; 5-HTTLPR: polimorfismo da região promotora do gene da proteína transportadora da serotonina.

### Receptor da 5-hidroxitriptamina (serotonina) tipo 2C (HTR2C, 5HT2C)

*Cromossomo: X; localização: Xq24*

O tratamento crônico do TOC com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) pode resultar em redução da transmissão dopaminérgica mesocorticolímbica por meio da ativação do 5HT2C, que pode representar um evento importante para a eficácia terapêutica dos ISRS<sup>30,31</sup>. Estudo em ratos, os quais apresentavam deleção do gene 5HT2C, evidenciou comportamentos semelhantes a sintomas compulsivos<sup>32</sup>. Tsaltas *et al.* mostraram exacerbação de SOC após administração de m-CPP (agonista 5HT2C)<sup>33</sup>. Dois estudos de associação entre uma variante estrutural na região N-terminal extracelular do receptor 5HT2C e o TOC tiveram achados negativos<sup>34,35</sup>. Essa variante resulta de substituição do aminoácido cisteína-por-serina a posição 23<sup>36</sup>, mas ainda não possui função definida<sup>34,37</sup>.

### Triptofano hidroxilase 1 (TPH1)

*Cromossomo: 11; localização: 11p15.3-p14*

Triptofano hidroxilase (TPH1) representa uma etapa importante na síntese do 5-HTT, dessa forma é um gene candidato importante. Existem duas formas de expressão: TPH1 e TPH2.

O TPH1 é detectado periféricamente tanto no sangue como no duodeno, mas não é encontrado no cérebro. Dois estudos de associação não encontraram achados significantes entre esse gene e o TOC<sup>28,37</sup>.

### Triptofano hidroxilase 2 (TPH2)

*Cromossomo: 12; localização: 12q21.1*

O TPH2 é detectado exclusivamente no cérebro. Um estudo encontrou associação entre esse gene e o TOC de início precoce<sup>38</sup>. Um estudo brasileiro com 107 pacientes e 214 controles não encontrou associação entre os oito SNP avaliados no gene TPH2 e o TOC, mas encontrou maior prevalência dos haplótipos T-C-T (rs4448731, rs4565946, rs10506645) e C-A-T (rs4565946, rs7955501, rs10506645) entre os pacientes com TOC<sup>39</sup>.

Entre os genes mais estudados está o gene do transportador da serotonina (5-HTT) e sua região promotora (5-HTTLPR). Uma metanálise recente avaliou os estudos com os genes 5-HTT, 5-HTTLPR, HTR1B, HTR2A e HTR2C no TOC e encontrou que a associação entre o TOC e o polimorfismo do 5HTTLPR, quando considerados os seus três alelos (OR: 1,251, IC95%: (1,048-1,492),  $p = 0,001$ ), e dos dois polimorfismos do 5-THR2A rs6311 e 6313 (OR:1,219; IC95%: (1,037-1,433);  $p = 0,002$ ), foi estatisticamente significativa, reforçando sua possível contribuição na etiologia do TOC<sup>40</sup>.

### Genes relacionados à dopamina

O sistema serotoninérgico tem muitas inter-relações com outros neurotransmissores e circuitos neuronais<sup>41</sup>. A dopamina tem participação importante na fisiopatologia do TOC<sup>42</sup> e está envolvida em uma interação com o sistema dopaminérgico na área fronto-tálamo-gânglio da base<sup>43</sup>. Tal modulação faz com que os ISRS afetem a transmissão de dopamina indiretamente e influencia o desenvolvimento do TOC<sup>43</sup>.

Estudos farmacológicos encontraram que antagonistas dopaminérgicos em combinação com ISRS foram efetivos no tratamento do TOC. Estudos em animais encontraram que o uso de agonistas dopaminérgicos induz movimentos estereotipados semelhantes a alguns SOC<sup>44</sup>.

### Gene do transportador da dopamina (DAT1 ou SLC6A3)

*Cromossomo: 5; localização: 5p15.3*

O gene transportador da dopamina tem papel central na remoção da dopamina das sinapses no mesencéfalo. A recaptação e a difusão da dopamina pelo DAT1 alteram a magnitude, a duração e a configuração espacial da ativação do receptor, induzida pelo transmissor, modificando dessa forma a neurotransmissão dopaminérgica<sup>45</sup>. Ratos com deleção do DAT apresentam comportamentos estereotipados sequenciais<sup>45</sup>, de forma similar aos observados em transtornos de gânglios da base, tais como TOC e síndrome de Tourette. DAT1 tem polimorfismo de repetições em VNTR de 40bp com 3 a 11 repeti-

ções na região 3' não traduzida, que pode influenciar na expressão do gene e nos níveis da proteína DAT1 no cérebro<sup>46</sup>. Os estudos que investigaram associação entre DAT e TOC tiveram achados negativos<sup>47,48</sup> (Tabela 2).

### Receptor de dopamina D2 (DRD2)

*Cromossomo: 11; localização: 11q23*

O receptor D2 de dopamina (DRD2) é encontrado em níveis altos nos gânglios da base, o que o faz um gene candidato para a fisiopatologia do TOC. Apesar de alguns estudos não terem encontrado associação entre esse gene e o TOC, Nicolini *et al.* encontraram frequência mais alta da variante A2A2 do DRD2 em TOC + tiques ( $p = 0,008$ )<sup>49</sup>. Em outro estudo, Nicolini *et al.* encontraram associação entre o alelo TaqIA2 do DRD2 ( $p = 0,01$ ) e o TOC e excesso de homozigotos A2A2 no grupo de TOC + tiques ( $p = 0,001$ )<sup>50</sup>. Denys *et al.* encontraram maior frequência do alelo A2 do DRD2 apenas em homens com TOC ( $p = 0,02$ )<sup>51</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2.** Estudos de associação entre TOC e os genes dos receptores de dopamina 2, 3 e 4 (DRD2, DRD3 e DRD4) e transportador da dopamina (DAT1)

Tipo de estudo	População	Fenótipo	Amostra Casos/Controles	Resultados	Referência
CC	Canadense	TOC	100/18	Associação entre TOC e o gene DRD4 ( $p = 0,02$ ) que não se manteve após correção para múltiplas testagens; sem associação com DAT1, DRD2 ou DRD3	(52)
CC	Sul-africana branca	TOC	71/129	NS	(165)
CC	Judia Ashkenazi e não Ashkenazi	TOC	75/172	NS	(37)
FB CC	Francesa	TOC	55 trios 49 TOC (17 TOC+ tiques)/63 controles	DRD4: ausência de transmissão do alelo de 2 repetições/menor frequência do alelo de 2 repetições em portadores de TOC sem tiques ( $p = 0,005$ )	(55)
CC	Sul-africana branca	TOC	252/180	DRD4: alelo de 7 repetições foi associado a TOC de início precoce ( $p = 0,02$ )	(56)
CC	Coreana	TOC	115/160	Maior frequência do alelo de 2 repetições em portadores de TOC ( $p = 0,04$ )	(156)
CC	Mexicana	TOC + tiques	49 TOC-tiques/12 TOC + tiques	DRD4: maior frequência do alelo de 7 repetições ( $p = 0,02$ )	(54)
CC	Mexicana	TOC + tiques	54 TOC-tiques/12 TOC + tiques/54	DRD2: associação entre TOC e o alelo mais frequente, A2 ( $p = 0,01$ ); homozigotidade excessiva do alelo A2 ( $p = 0,001$ ). DRD4: maior frequência do alelo de 7 repetições do DRD4 ( $p = 0,02$ ) e do haplótipo A2R7 ( $p = 0,02$ ) no grupo TOC + tiques	(50)
CC	Mexicana	TOC	67 (12 com tiques)/54	DRD2: maior frequência de homozigotos para A2 em TOC + tiques ( $p = 0,008$ ); não significante para DRD3	(49)
CC	Holandesa	TOC	150 (56 masculinos)/150 (79 masculinos)	Maior frequência do alelo A2 do DRD2 em portadores de TOC do sexo masculino ( $p = 0,02$ )	(51)
CC	Caucasiana	TOC	97/97	NS	(166)
CC,FB	Mexicana	TOC	210/202	DRD4: menor frequência do alelo de 4 repetições ( $p = 0,0027$ )	(57)
FB	Caucasiana	TOC + tiques TOC	38/202 86 famílias	Maior frequência do alelo de 6 repetições no grupo TOC + tiques ( $p = 0,0016$ )	(58)
FB	Mexicana	TOC de início precoce TOC	69 trios 103 trios	NS DRD4: menor frequência na transmissão do alelo de 4 repetições ( $p = 0,003$ ) NS	(20)

DRD2: gene do receptor da dopamina D2; DRD3: gene do receptor da dopamina D3; DRD4: gene do receptor da dopamina D4; CC: caso-controle; BF: baseado em famílias; NS: não significante; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; TOC + tiques: transtorno obsessivo-compulsivo associado a transtornos de tiques.

### Receptor D3 da dopamina (DRD3)

*Cromossomo: 3; localização: 3q13.3*

O antagonismo ao receptor dopaminérgico D3 tem efeito ansiolítico. A função e a expressão do DRD3 são diminuídas durante o estresse e a depressão, enquanto o tratamento crônico com ISRS ou drogas noradrenérgicas aumenta o RNAm do DRD3, compensando o efeito inicial do estresse<sup>15</sup>. A variante mais estudada é um SNP que leva à substituição da glicina por serina no códon 9 (Ser9Gly), mas os estudos com esse gene e o TOC tiveram achados negativos<sup>49,52</sup> (Tabela 2).

### Receptor de dopamina D4 (DRD4)

*Cromossomo: 11; localização: 11p15.5*

O receptor dopaminérgico D4 (DRD4) está envolvido em funções cerebrais superiores, modulação da síntese e *turnover* cerebral da dopamina. No gene que codifica o DRD4, existe um polimorfismo VNTR (48pb com 2 a 10 repetições em tandem) no terceiro éxon, que é de grande interesse para estudos psiquiátricos<sup>53</sup>. Os resultados de estudos de associação entre TOC e DRD4 não são conclusivos. Alguns estudos encontraram maior frequência do alelo de sete repetições em portadores de TOC e tíques<sup>50,54</sup>. Millet *et al.* encontraram ausência de transmissão do alelo de duas repetições ( $p = 0,005$ ) e em um estudo de caso-controle eles encontraram frequência do alelo de duas repetições significativamente mais baixa em portadores de TOC ( $p = 0,02$ )<sup>55</sup>. Hemmings *et al.* encontraram associação entre o alelo de sete repetições e TOC de início precoce ( $p = 0,02$ )<sup>56</sup>. Camarena *et al.* encontraram menor frequência do alelo de quatro repetições do DRD4 em pacientes com TOC ( $p = 0,0027$ ) e frequência mais alta do alelo de seis repetições no grupo com tíques ( $p = 0,0016$ )<sup>57</sup>. Walitz *et al.* encontraram, em um estudo baseado em família, menor transmissão do alelo de quatro repetições ( $p = 0,003$ )<sup>58</sup> (Tabela 2).

Apesar das evidências de participação da dopamina na fisiopatologia do TOC, os achados dos estudos de associação com genes relacionados à dopamina foram, em sua maioria, negativos. O DRD4 foi o gene mais estudado no TOC, com achados divergentes. Uma metanálise recente não encontrou associação entre TOC e os genes DAT1, DRD2, DRD3 e DRD4<sup>40</sup>.

### Genes relacionados ao glutamato

Estudos de neuroimagem, de modelos animais e farmacológicos e alguns estudos de associação de genes candidatos reforçam a hipótese da participação do glutamato na fisiopatologia do TOC. Estudos de neuroimagem funcional mostraram hiperatividade metabólica nos circuitos córtico-estriato-talâmico. Níveis anormais de glutamato foram relatados em pacientes com TOC, com predomínio em regiões pré-frontais, tais como córtex órbita-frontal e suas áreas de projeção no estriado<sup>59-61</sup>. Os níveis de glutamato no liquor também foram significativamente mais altos em portadores de TOC comparados a controles ( $p = 0,014$ )<sup>62</sup>. Drogas que modulam o glutamato vêm sendo recentemente usadas como potencializadores do tratamento farmacológico do TOC em adultos<sup>63,64</sup>, adolescentes e crianças<sup>65</sup>. Além disso, genes relacionados ao glutamato, assim como genes relacionados à serotonina, tiveram mais estudos de associação positiva com TOC replicados. Diante disso, vê-se que a investigação de genes glutamatérgicos como candidatos para TOC tem se mostrado um campo promissor.

### Gene da proteína associada ao SAP90/PSD95- 3 - SAPAP3/DLGAP3

*Cromossomo: 1; localização: 1p35.3-p34.1*

A família de proteínas associada ao SAP90/PSD95 (SAPAP) é componente de densidade pós-sináptica (PSD) que interage com outras proteínas em um complexo chave-fechadura nas sinapses glutamatérgicas. Resultados de estudos com ratos sugerem que o SAPAP3

pode estar envolvido na fisiopatologia do TOC e tricotilomania<sup>66</sup>. O rato com deleção do SAPAP3 desenvolveu lesões faciais autoprovocadas, secundárias a comportamento de *grooming* excessivo, e mostrou disfunções em sinapses corticoestriatais. Quando esses ratos receberam ISRS, tal comportamento melhorou. Também, a expressão seletiva do SAPAP3 no estriado, mediada por lentivírus, recuperou as alterações sinápticas e comportamentais dos ratos mutantes. O TOC e o *grooming* patológico tal como a tricotilomania apresentam características fenomenológicas semelhantes<sup>67</sup>.

Desde que os estudos de Welch *et al.* trouxeram esse modelo animal para TOC e *grooming* patológico com o rato com deleção do SAPAP3, o gene correlato humano passou a ser estudado como candidato no TOC<sup>66</sup>. Boardman *et al.* avaliaram sete polimorfismos no gene que codifica o SAPAP3 em indivíduos com TOC ( $n = 172$ ), tricotilomania ( $n = 45$ ) e controles ( $n = 153$ ) e não encontraram associação<sup>68</sup>. Entre o grupo com TOC houve associação positiva com o início precoce do transtorno e o haplótipo A-T-A-T (rs11583978-rs7541937-rs6662980-rs4652867)<sup>68</sup>. Bienvenu *et al.* avaliaram 383 famílias e encontraram associação entre quatro polimorfismos do SAPAP3 e *grooming* patológico (onicofagia, dermatotilexomania e/ou tricotilomania), mas não com TOC<sup>69</sup>. Outro estudo sequenciou o gene SAPAP3 em 44 portadores de TOC e tricotilomania, 44 portadores de TOC sem tricotilomania e 178 controles, genotipou seis polimorfismos em uma amostra adicional de 281 portadores de TOC e 751 indivíduos da população geral e notou associação entre TOC e polimorfismo A189V ( $p = 0,045$ )<sup>70</sup>.

### Receptor ionotrópico glutamatérgico N-methyl D-aspartato 2B (GRIN2B, NMDAR2B)

*Cromossomo: 12; localização: 12p12*

*GRIN2B* é o gene que codifica uma subunidade do receptor NMDA<sup>71</sup>. Arnold *et al.* estudaram 130 famílias de portadores de TOC e encontraram que um haplótipo formado por dois polimorfismos do *GRIN2B* - 5072T/G ( $p = 0,014$ ) e 5072G-5988T esteve associado à suscetibilidade ao TOC ( $p = 0,002$ )<sup>29</sup>. Posteriormente, eles avaliaram 16 pacientes com TOC virgens de tratamento com ressonância magnética do encéfalo, genotiparam para os polimorfismos do *GRIN2B* (rs1019385, rs890, rs1805476 e rs1805502) e encontraram que o rs1019385 esteve associado à menor concentração de glutamato no córtex cingulado anterior<sup>29</sup>.

### Transportador do glutamato de alta afinidade neuronal/epitelial (SLC1A1, EAAC1)

*Cromossomo: 9; localização: 9p24*

O *SLC1A1*, que codifica o transportador do glutamato de alta afinidade neuronal/epitelial (SLC1A1, EAAC1), é um gene fortemente candidato que se situa na região 9p24<sup>72</sup>. Hanna *et al.*, estudando sete famílias de portadores de TOC de início precoce, encontraram evidência de ligação na região 9p<sup>73</sup>. Em um estudo de replicação, Willour *et al.* genotiparam 50 famílias com TOC e encontraram pico de ligação em dois marcadores: D9S1792 (alpha  $p = 0,59$ ) e D9S1813 ( $p = 0,006$ ) na região 9p24<sup>74</sup>, apenas 0,5 cM (< 350 kb) do marcador encontrado por Hanna *et al.*<sup>73</sup>. Estudos relacionados ao gene SLC1A1 estão descritos na tabela 3.

### Receptores do glutamato, ionotrópicos, kainatos 2 e 3 (GRIK2/EAA4 e GRIK3/EAA5)

*Cromossomo: 6, localização: 6q16.3-q21; e cromossomo: 1, localização: 1p34-p33*

GRIK2 e GRIK3 contribuem para a regulação da transmissão excitatória e inibitória e tem funções importantes na fisiologia e plasticidade das sinapses<sup>75</sup>. Existe RNA mensageiro do GRIK2 em abundância em neurônios piramidais do caudado, que estão envolvidos na fisiopa-

tologia do TOC. Estudos animais mostraram que ratos com deleção do *GRIK2* tiveram redução importante da memória do medo, menos comportamentos de ansiedade, mais exposição ao risco e agressividade<sup>76</sup>. Genes dos *GRIK2* e *GRIK3* foram investigados em um estudo com 156 pacientes com TOC, 141 controles e 124 trios, encontrando-se que o alelo SNP rs2238076 do *GRIK2* foi menos transmitido que o esperado para portadores de TOC ( $p < 0,03$ ). Sampaio *et al.* também encontraram associação significativa entre o SNP rs1556995 do *GRIK2* ( $p = 0,03$ ) e entre o haplótipo rs1556995/rs1417182 ( $p = 0,01$ ) e TOC<sup>77</sup>.

O sistema glutamatérgico tem sido o atual alvo preferido dos estudos de associação. A associação com TOC foi apontada em cinco estudos e em uma metanálise<sup>78</sup>, porém outra metanálise recente não confirmou essa associação<sup>40</sup>. Um grande estudo de varredura de genoma, incluindo 1.465 casos, 5.557 controles pareados por etnia e 400 trios de pacientes com TOC, encontrou associação com polimorfismos no gene da proteína associada ao SAP90/PSD95-1 – *DLGAP-1*, também relacionado ao glutamato<sup>79</sup>.

## Genes relacionados ao ácido gama-aminobutírico (gaba)

### Receptor do GABA (GABRR1)

*Cromossomo: 6; localização: 6q13-q16.3*

No único estudo avaliando esse gene no TOC, Zai *et al.* avaliaram cinco polimorfismos no gene do receptor do GABA tipo 1 (GABRR1) em 159 famílias e encontraram maior transmissão do alelo A do polimorfismo A-7265G no TOC<sup>80</sup>.

Levando em conta que estudos de neuroimagem funcional no TOC mostraram hiperatividade nas regiões do córtex órbito-frontal, estriado, tálamo e cíngulo anterior<sup>81</sup> e que há uma ação inibitória das vias GABAérgicas sobre as vias glutamatérgicas nessas regiões, os genes relacionados ao GABA merecem continuar sendo avaliados em estudos futuros.

## Outros genes

### Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

*Cromossomo: 11; localização: 11p13*

O fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain derived neurotrophic factor* – BDNF) promove regeneração cerebral, proliferação e conectividade durante o desenvolvimento e participa da manutenção e plasticidade dos neurônios mesmo durante a fase adulta<sup>82</sup>. Hall *et al.* avaliaram o gene do BDNF em 164 trios de probandos com TOC e

encontraram que o alelo Met66, que altera a sequência da pró-proteína BDNF, foi pouco transmitido, podendo conferir efeito protetor contra o TOC<sup>83</sup>. Alonso *et al.* avaliaram SNP no *BDNF* em 215 pacientes com TOC e 342 controles e encontraram associação significativa com um haplótipo de cinco marcadores que continha o polimorfismo Val66Met ( $p = 0,006$  após teste de permutações, que minimiza o risco de resultado falso-positivo)<sup>84</sup>. Hemmings *et al.* encontraram que o alelo Met66 estava associado ao TOC em homens e ao TOC de início precoce também em homens, contudo o genótipo Val66/Val66 estava associado com TOC mais grave em mulheres<sup>85</sup>. Dickel *et al.* não encontraram associação de polimorfismo dos genes *SLC6A4*, *HTR1B*, *HTR2A* e *BDNF* em 54 trios de probandos com início precoce de TOC<sup>86</sup>. Katerberg *et al.*, tentando replicar esses achados, avaliaram 419 pacientes com TOC e 650 controles, mas não encontraram associação significativa entre o polimorfismo Val66Met (rs6265) e o TOC, ou qualquer dimensão de sintomas do TOC<sup>87</sup>. Os estudos de Mossner *et al.* e Wendland *et al.* também foram negativos<sup>88,89</sup>.

Uma metanálise não encontrou associação entre o polimorfismo Val66Met e o TOC (OR: 1,013; IC95%:(0,765-1,342);  $p = 0,904$ )<sup>40</sup>.

### Receptor neurotrófico da tirosinocinase (NTRK) tipos 1, 2 e 3

*Cromossomo: 1; localização: 1q21-q22; cromossomo: 9  
localização: 9q22.1; cromossomo: 15; localização: 15q25  
(respectivamente)*

Receptor neurotrófico da tirosinocinase tipo 3 (NTRK3), receptor de alta afinidade para a neurotrofina 3 (NT-3), foi avaliado por Alonso *et al.* em 120 pacientes com TOC e 342 controles, que encontraram associação entre o SNP rs7176429 ( $p = 0,0001$ ) e colecionismo<sup>90</sup>. Alonso *et al.* também estudaram o gene do receptor neurotrófico da tirosinocinase tipo 2 (NTRK2) em 215 pacientes com TOC e 342 controles e encontraram um haplótipo intrônico com efeito protetor contra o TOC ( $p = 0,001$ ) e também que um SNP intrônico do *NTRK2* (rs2378672) estava associado ao TOC em mulheres ( $p < 0,0001$ )<sup>84</sup>.

### Monoamino oxidase A (MAO A)

*Cromossomo: X; localização: Xp11.3*

A monoamino oxidase (MAO) é uma enzima mitocondrial que tem a função de degradar várias aminas biogênicas, incluindo serotonina, adrenalina, noradrenalina e dopamina. Dois polimorfismos funcionais foram estudados no TOC. Um dos polimorfismos consiste em um VNTR de 30pb localizado 1.2kb acima das sequências codifi-

**Tabela 3.** Estudos de associação entre o transtorno obsessivo-compulsivo e o gene *SLC1A1*

Tipo de estudo	População	Fenótipo	Amostra Casos/Controles	Resultados	Referência
BF	Norte-americana	TOC de início precoce	71 trios	Associação em dois SNP adjacentes na região 3' do: rs301430 ( $p = 0,03$ ) na amostra total e rs3780412 ( $p = 0,002$ ) na amostra masculina	(153)
BF	Caucasiana	TOC	157 trios	rs301434 ( $\chi^2 = 12,04$ ; $p = 0,006$ ) e rs301435 ( $\chi^2 = 9,24$ ; $p = 0,03$ )	(152)
BF	Norte-americana + francesa	TOC	66 famílias	rs12682807/rs2072657/rs301430, com mais transmissão de A/T/T na amostra total ( $p = 0,0015$ ) e na amostra masculina ( $p = 0,0031$ )	(142)
BF	Norte-americana	TOC	378 famílias	Forte associação com o SNP RS301443 ( $p = 0,000067$ ; correção de Bonferroni $p = 0,0167$ )	154
CC	Caucasiana	TOC	325/662	rs7858819/rs3087879/rs301430 – associados a TOC mesmo após correção para múltiplas testagens. O haplótipo C/C/G foi duas vezes mais frequente em portadores de TOC que em controles. SNP rs3933331 foi associado a colecionismo	(167)

TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; NS: não significante; CC: caso-controle; BF: baseado em família.

cantes do MAO-A (MAO-Au VNTR) e o outro é uma substituição de T por C (EcoRV), com o alelo T relacionado a menor atividade enzimática<sup>47</sup>. Não foi encontrada associação entre o polimorfismo EcoRV e o TOC em metanálise<sup>40</sup>. Estudos sobre o gene da MAO-A estão descritos na tabela 4.

### Catecol-O-metiltransferase (COMT)

*Cromossomo: 22; localização: 22q11.21*

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma enzima que metaboliza catecolaminas, incluindo os neurotransmissores norepinefrina, epinefrina e dopamina<sup>91</sup>. O polimorfismo mais estudado no gene *COMT* é uma troca de único nucleotídeo (SNP) (val158met ou rs4680) G por A, que leva a uma substituição do aminoácido valina por metionina no códon 158 da enzima. Essa variação está associada com a forma termolábil (baixa atividade – alelo 158met, alelo A ou alelo L) ou termoestável (alta atividade – val158, alelo G ou alelo H) da enzima<sup>92-94</sup>. Um estudo recente mostrou que portadores de TOC com o alelo L do *COMT* apresentam baixos níveis de 3-O-metil-dopa, que resulta da metilação da levodopa, no plasma<sup>95</sup>, mostrando que há diminuição na atividade da enzima *COMT* em pacientes com TOC portadores do polimorfismo de baixa atividade.

A homoziguidade do alelo L do polimorfismo rs4680 do *COMT* resulta em um decréscimo à metade da atividade enzimática e catabolismo da dopamina<sup>96,97</sup>, com subsequente aumento da disponibilidade de dopamina<sup>96,98,99</sup>, especialmente em córtex pré-frontal.

Quatro metanálises de estudos de associação entre o polimorfismo rs4680 e o TOC tiveram resultados discordantes. A primeira, feita em 2003<sup>100</sup>, incluiu estudos tipo caso-controle e baseados em famílias e não encontrou associação significativa. A segunda, feita em 2007, apenas com estudos caso-controle (n = 1.908 indivíduos), encontrou associação entre TOC e o alelo L em homens, mas não em mulheres<sup>101</sup>. Esse achado foi replicado na terceira metanálise, que incluiu estudos publicados tipo caso-controle e baseados em famílias<sup>40</sup>. Porém, uma quarta metanálise, apenas com estudos baseados em famílias, também não encontrou associação com TOC<sup>102</sup>. Os estudos relacionados com o *COMT* estão descritos na tabela 5.

Uma característica comum entre *BDNF*, *NKTR*, *MAO-A* e *COMT* é que suas funções levam a repercussões em diversas vias neuronais. A falta de especificidade de suas funções pode contribuir para os achados inconsistentes nos estudos de associação com esses genes no TOC.

### Genes relacionados à substância branca

Fator de transcrição da linhagem oligodendrocítica (OLIG2; BHLHB1, OLIG2, PRKCBP2, RACK17)

*Cromossomo: 21; localização: 21q22.11*

O TOC está associado com diminuição do volume e anormalidades estruturais da substância branca<sup>103,104</sup>, refletindo-se numa diminui-

ção da anisotropia fracional<sup>105</sup>. O fator de transcrição da linhagem oligodendrocítica 2 (OLIG2) participa da mielinização e da neurogênese e é essencial na regulação do desenvolvimento de células produtoras de substância branca (mielina)<sup>106</sup>. OLIG2 está altamente expresso em amígdala, tálamo e núcleo caudado, regiões envolvidas no TOC<sup>107,108</sup>. Stewart *et al.* avaliaram 66 famílias com TOC associado ou não a transtornos de tiques (TT) e 33 famílias de probandos com transtornos de tiques sem TOC. Eles encontraram associação entre TOC sem tiques em três SNP: rs762178 (p < 0,001), rs1059004 (p = 0,005) e rs9653711 (p = 0,004), além da associação com um haplótipo de cinco marcadores (p = 0,008 após teste de permutações)<sup>109</sup>. Esses achados ainda não foram replicados.

### Glicoproteína oligodendrocítica da mielina (MOG)

*Cromossomo: 6; localização: 6p22.1*

O TOC pode ter relação com processos autoimunes como o que ocorre com crianças que tem início dos sintomas após infecção estreptocócica. Além disso, anormalidades em substância branca foram descritas em pacientes com TOC. Um dos genes candidatos envolvidos em resposta imune é o da glicoproteína oligodendrocítica da mielina (MOG), que é mediador da cascata do complemento e também tem função importante na formação da substância branca. Zai *et al.* encontraram uma transmissão preferencial do alelo de 459-pb (alelo 2:  $\chi^2 = 5,255$ , p = 0,022) do MOG4 e do haplótipo C1334T.MOG2.C10991T.MOG4: 1.13.2.2 ( $\chi^2 = 6,426$ , p = 0,011)<sup>110</sup>. Atmaca *et al.* avaliaram genótipos do MOG G511C (Val142Leu) e ressonância magnética em 30 pacientes com TOC e 30 controles, encontrando que o volume de substância branca total foi maior em portadores de TOC que possuíam genótipo Val/Val do MOG G511C (Val142Leu)<sup>111</sup>.

Os genes relacionados à substância branca foram pouco estudados no TOC e seus achados são interessantes. A avaliação da associação entre esses genes e a alteração de substância branca como endofenótipo de risco para o TOC merecem ser mais estudadas.

### Genes relacionados ao sistema imune

Existem evidências que apoiam o envolvimento do sistema imune no TOC, como o surgimento do TOC associado à febre reumática<sup>112-114</sup>, à doença neuropsiquiátrica pediátrica autoimune associada ao *Streptococcus* (PANDAS)<sup>115,116</sup> e as evidências de que transtornos do espectro obsessivo-compulsivo agregam-se em famílias de portadores de febre reumática<sup>117-119</sup>.

Fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* -TNF-alpha)

*Cromossomo: 6; localização: 6p21.3*

TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória envolvida em doenças autoimunes tais como a febre reumática. Polimorfismos na região

**Tabela 4.** Estudos de associação entre o gene da monoamino oxidase-A e o transtorno obsessivo-compulsivo

Tipo de estudo	Genótipo	População	Fenótipo	Amostra Casos/Controles	Resultados	Referência
BF	Éxon 8 T/G	Norte-americana	TOC TOC + TD vs. TOC – TD	110 famílias  25 famílias	Alelo G como fator de risco para TOC em homens (p = 0,02) Alelo G como fator de risco para TOC (p = 0,0004)	(150)
BF CC	Éxon 8 T/G	Norte-americana	TOC	51 famílias 122/124	Alelo T como fator de risco para mulheres com TOC (CC: p = 0,02; BF: p = 0,02)	(160)
CC	MAO-Au VNTR	Coreana	TOC	121/276	Maior frequência do alelo de 3 repetições em homens com TOC	(47)
CC	Éxon 14 T/G (EcoRV)	Sul-africana branca	TOC	71/129	NS	(165)

MAO-A: monoamino oxidase-A; BF: baseado em famílias; CC: caso-controle; NS: não significante; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo.

**Tabela 5.** Estudos de associação genética entre o gene da catecol-O-metiltransferase e transtorno obsessivo-compulsivo

Tipo de estudo	População	Fenótipo	Amostra Casos/Controles	Resultados	Referências
CC	Sul-africana branca	Colecionismo	298/307	NS	(136)
CC	Israelense	TOC + EQZ	113 TOC + EQZ /79 TOC/171 controles	NS	(168)
CC	Norte-americana branca	TOC	73/148	Genótipo LL e alelo L como fator de risco para TOC em homens ( $p = 0,0002$ )	(149)
BF	Norte-americana branca	TOC	110 famílias	Alelo L como fator de risco para TOC em homens ( $p = 0,008$ )	(150)
BF	Canadense + norte- americana	TOC	67 famílias	Homozigosidade para ambos os alelos como fator de risco para TOC ( $p = 0,006$ )	(169)
CC	Sul-africana branca	TOC	54/54	Heterozigosidade como fator de risco para TOC ( $p = 0,002$ )	(170)
BF	Israelense + francesa + norte-americana	TOC	56 famílias	Alelo L como fator de risco para TOC em mulheres ( $p = 0,05$ )	(151)
CC	Japonesa	TOC	17/35	NS	(171)
CC	Turca	TOC	59/114	NS	(172)
CC	Brasileira	TOC	79/202	NS	(23)
CC	Holandesa	TOC	320 casos	Genótipo LL protege contra a dimensão Tabu do TOC ( $p = 0,06$ )	(173)
CC	Holandesa + norte- americana	TOC	373/462	Maior frequência do alelo L em mulheres do grupo controle	(155)
CC	Holandesa	TOC	87/327	Maior frequência do alelo L em homens com TOC	(101)
BF	Chinesa	TOC	103 trios	NS	(20)
CC	Holandesa	TOC	159/151	Associação entre alelo L e homens com TOC ( $p = 0,035$ )	(51)

L: alelo met do polimorfismo val158met do COMT; H: alelo val do polimorfismo val158met do COMT; COMT: catecol-O-metiltransferase, TOC: transtorno obsessivo-compulsivo, BF: baseado em família; YBOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos; Val: valina; Met: metionina; EQZ: esquizofrenia; NS: não significante.

promotora desse gene foram associados a formas clínicas de febre<sup>120</sup>. Hounie *et al.* avaliaram 111 pacientes com TOC e 250 controles e encontraram associação entre o TOC e o alelo A do polimorfismo -238 G/A ( $\chi^2 = 12,05$ ,  $p = 0,0005$ ), o alelo A do polimorfismo -308 G/A ( $\chi^2 = 7,09$ ,  $p = 0,007$ ) e o haplótipo A-A desses dois marcadores ( $p = 0,0099$ )<sup>121</sup>. Cappi *et al.* avaliaram os mesmos polimorfismos na amostra de 83 trios de probandos com TOC e encontraram que o alelo G do *TNFA* 238G/A foi mais transmitido para probandos com TOC ( $p = 0,007$ )<sup>122</sup>. Contudo, Zai *et al.* não encontraram associação entre *TNFA* e TOC<sup>123</sup>.

#### Gene do fator nuclear ativador do polipeptídeo leve *kappa* em células-B, semelhante a inibidor 1 (NFKBIL1)

*Cromossomo: 6; localização: 6p21.3*

Cordeiro *et al.* avaliaram o polimorfismo -62A/T NFKBIL1 em 111 pacientes com TOC e 272 controles e não encontraram associação significativa<sup>124</sup>.

#### Interleucina-6

*Cromossomo: 1; localização: 1q21*

Cappi *et al.* avaliaram 83 trios com TOC quanto ao polimorfismo rs1800795 na região promotora do *IL-6* e não encontraram associação<sup>122</sup>.

O *TNFA* foi associado ao TOC em dois estudos, porém com alelos diferentes. Portanto, essa associação ainda precisa ser replicada em estudos futuros. Há um pequeno número de estudos de associação com genes relacionados à resposta imune e são necessárias mais pesquisas nessa área.

#### Genes relacionados a hormônios

##### Gene do receptor de estrógeno – alfa

*Cromossomo: 6; localização: 6q25.1*

Existe a hipótese de que genes relacionados ao estrógeno influenciam na apresentação clínica do TOC. O puerpério é um período de risco para o desenvolvimento de sintomas obsessivo-compulsivos<sup>125</sup>. Diversos estudos clínicos e genéticos em TOC mostraram resultados diferentes para os dois gêneros. Entre os esteroides sexuais existem evidências de que os estrógenos modulam monoaminas e neuropeptídeos (incluindo aqueles mais relacionados ao TOC, tais como serotonina, dopamina, glutamato e GABA), regulam respostas emocionais e promovem efeito neuroprotetor e de melhora cognitiva<sup>126</sup>. Alonso *et al.* avaliaram o gene do receptor de estrógeno 1 e 2 (*ESR1* e *ESR2*) em 236 casos com TOC e 296 controles saudáveis e encontraram que o SNP rs34535804 e o haplótipo de cinco SNP do *ESR1* foram significativamente associados com dimensão de contaminação/limpeza ( $p = 0,0001$ ) e a frequência do haplótipo rs34535804\*A/rs488133\*C/rs9478245\*C/rs2234693\*C/rs9340799\*G

foi significativamente menor em pacientes com essa dimensão de sintomas ( $p = 0,018$ )<sup>127</sup>.

Estudos avaliando a associação de genes relacionados ao estrógeno em subtipos específicos de TOC, como de início no puerpério ou TOC no TOC de início tardio no sexo feminino, bem como a investigação de genes relacionados à oxitocina, poderiam contribuir na compreensão dos mecanismos pelos quais existe risco aumentado de desenvolvimento do TOC após nascimento de um filho ou no período puerperal<sup>128-130</sup>.

## Discussão

Existe um conjunto de evidências de que fatores biológicos/genéticos são importantes na expressão do TOC. O modelo de segregação genética que melhor explica o TOC é o modelo complexo, no qual as influências de diversos genes com pequeno efeito estão em interação com fatores ambientais. Diversos estudos com genes candidatos já foram realizados e, por várias razões, seus achados não são conclusivos.

Possíveis explicações para a diversidade dos resultados e sua baixa replicabilidade são o seu pequeno tamanho amostral e baixo poder estatístico da maioria dos estudos. Além disso, muitos deles realizaram múltiplas análises sem a adequada correção estatística para seus resultados, o que aumenta a chance de resultados falso-positivos.

Outra possível explicação para a diversidade dos resultados é a heterogeneidade fenotípica do TOC. Existe a hipótese de que diferentes subgrupos de TOC possam receber influência de diferentes genes. Os subgrupos do TOC podem ser organizados por gênero, idade de início dos sintomas e comorbidade com tiques<sup>131,132</sup>. Existe também uma tentativa de subdividir o TOC de acordo com a dimensão de sintomas, pois eles estariam relacionados com um substrato neurobiológico diferente. O colecionismo, por exemplo, tem características específicas na epidemiologia, na resposta ao tratamento, em achados de neuroimagem<sup>133-136</sup> e achados genéticos<sup>137</sup>. Quanto à comorbidade com tiques, existe evidência de envolvimento do sistema dopaminérgico no TOC<sup>138</sup> e, ainda, foram encontrados achados positivos de associação entre alguns genes relacionados à dopamina e TOC com comorbidade com transtorno de tiques<sup>49,50,57</sup>. O TOC também é geneticamente ligado à síndrome de Tourette<sup>139,140</sup> a qual foi associada a genes relacionados à dopamina, tais como o gene do receptor da dopamina D2 (DRD2)<sup>141-143</sup>, receptor da dopamina D4 (DRD4)<sup>144</sup>, transportador da dopamina (DAT)<sup>145</sup> e monoamino oxidase A (MAO-A)<sup>144</sup>.

É possível que o TOC em comorbidade com transtornos de tiques configure um subgrupo separado com suscetibilidade associada a polimorfismos em genes relacionados à dopamina. O TOC também pode ser heterogêneo entre os gêneros. Diversos estudos mostraram associação genética diferente quando houve análise separada por gênero<sup>16,17,51,85,101,146-155</sup>. O mesmo é visto quando a amostra é dividida de acordo com a idade de início do TOC<sup>18,20,56,68,86,153,156</sup>. Essas duas características são usadas para agrupar indivíduos com TOC em subgrupos mais homogêneos<sup>131</sup>.

O uso de traços quantitativos (como escores de gravidade da YBOCS), endofenótipos, estudos de interação gene-ambiente e estudos de epigenética é o próximo passo em estudos de associação no TOC. Possíveis investigações de interação entre genes e ambiente no TOC incluem o papel de polimorfismos no desenvolvimento de TOC após eventos traumáticos, ou infecção por *Streptococcus*, ou a influência de polimorfismos no desenvolvimento de traços de personalidade de risco para o TOC<sup>157</sup>. A definição de endofenótipos por meio de estudos de neuroimagem, neuropsicologia e neurofisiologia é fundamental para guiar os estudos em genética<sup>157</sup>.

## Conclusão

O montante de dados disponíveis não nos permite apontar para um gene responsável pela etiologia do TOC. Estabelecer grupos com fenótipos mais homogêneos pode melhorar a acurácia dos resultados. Estudos de associação com grande tamanho amostral,

algumas vezes conseguidos por meio de consórcios e metanálises, ainda são necessários.

## Agradecimento

Os autores receberam financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: 573974/2008-0 – Dr. E. C. Miguel – e 474869/2010-5 – Dr. L. C. Quarantini), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp: 2005/55628-08 e 2008/57896-8 – DR. E. C. Miguel), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes – Dra. A. S. Sampaio) e do Fundo de Aprimoramento Acadêmico (FUAA – Dra. A. S. Sampaio), Departamento de Psiquiatria da Universidade de São Paulo.

## Referências

- Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1978-85.
- American-Psychiatric-Association, editor. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text Revision ed. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 2000.
- Matsunaga H, Seedat S. Obsessive-compulsive spectrum disorders: cross-national and ethnic issues. *CNS Spectr*. 2007;12(5):392-400.
- Freud S. O homem dos ratos. São Paulo: Imago; 1909. (Coleção Obras Completas de Freud)
- Pitman RK. Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903): review and commentary. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):226-32.
- Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. *Genetics of mental disorders: a guide for students, clinicians, and researchers*. New York, NY: The Guilford Press; 1999.
- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1568-78.
- Tsuang M, Bar J, Stone W, Faraone S. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry*. 2004;3(2):73-83.
- Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klien DF, Rabkin J, editors. *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press; 1981. p. 117-36.
- Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 6):30-3.
- Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Koram DQ, Veenstra-VanderWeele J, Leventhal BL, et al. Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(2):102-11.
- McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 1998;3(3):270-3.
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu GS, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):815-26.
- MacKenzie A, Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(26):15251-5.
- Hemmings SMJ, Stein DJ. The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):411-44.
- Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49(4):385-8.
- Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1998;351(9118):1785-6.
- Walitz S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, et al. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(10):1054-7.
- Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, Morales B, Bascaran MT, Martinez-Barrondo S, et al. Association study between obsessive-compulsive

- disorder and serotonergic candidate genes. *Progr Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(3):765-70.
20. Liu W, Zhao N, Xiong J, Shi M, Hu J. Association analysis of serotonin and catecholamine system candidate genes in obsessive-compulsive disorder in the Chinese population. *Psychiatry Res*. 2011;188(1):170-2.
  21. Jung HR, Cho JY, Chung JY, Kim JR, Yu KS, Jang IJ, et al. No associations between 5-HTT, 5-HT2A gene polymorphisms and obsessive-compulsive disorder in a Korean population. *Psychiatry Investig*. 2006;3:1:78-86.
  22. Tot S, Erdal ME, Yazici K, Yazici AE, Metin O. T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):249-54.
  23. Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav*. 2004;3(2):75-9.
  24. Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL. Is the 5-HT1D beta receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1160-1.
  25. Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, et al. 5HT1D beta receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):805-9.
  26. Camarena B, Aguilar A, Loyzaga C, Nicolini H. A family-based association study of the 5-HT-1Dbeta receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(1):49-53.
  27. Di Bella D, Cavallini MC, Bellodi L. No association between obsessive-compulsive disorder and the 5-HT(1Dbeta) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1783-5.
  28. Walitza S, Wewetzer C, Gerlach M, Klampfl K, Geller F, Barth N, et al. Transmission disequilibrium studies in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders pertaining to polymorphisms of genes of the serotonergic pathway. *J Neural Transm*. 2004;111(7):817-25.
  29. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(4):530-8.
  30. Prisco S, Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol*. 1995;116(2):1923-31.
  31. Di Maria V, Pierucci M, Esposito E. Selective stimulation of serotonin2c receptors blocks the enhancement of striatal and accumbal dopamine release induced by nicotine administration. *J Neurochem*. 2004;89(2):418-29.
  32. Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF. Compulsive behavior in the 5-HT2C receptor knockout mouse. *Physiol Behav*. 2003;78(4-5):641-9.
  33. Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S, Giannou H, Biba A, Pallidi S, et al. Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): investigation of 5-HT2C and 5-HT1D receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1176-85.
  34. Cavallini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M, Bellodi L. 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1998;77(2):97-104.
  35. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(3):205-9.
  36. Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, Yu DH, et al. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics*. 1995;27(2):274-9.
  37. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(3):205-9.
  38. Mossner R, Walitza S, Geller F, Scherag A, Gutknecht L, Jacob C, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(4):437-42.
  39. Rocha FFD, Alvarenga NB, Lage NV, Romano-Silva MA, Marco LA, Corrêa H. Associação entre polimorfismos do gene da triptofano hidroxilase 2 e o transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33(2):176-80.
  40. Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry*. 2012.
  41. Stein D. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscientist*. 1996;51(Suppl 36-43):55-8.
  42. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl 36-43):55-8.
  43. Di Giovanni G, Di Matteo V, Di Mascio M. Preferential modulation of mesolimbic vs. nigrostriatal dopaminergic function by serotonin (2C/2B) receptor agonists: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Synapse*. 2000;35(1):53-61.
  44. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci*. 1998;112(6):1475-85.
  45. Thakker DR, Natt F, Husken D, Maier R, Muller M, van der Putten H, et al. Neurochemical and behavioral consequences of widespread gene knockdown in the adult mouse brain by using nonviral RNA interference. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17270-5.
  46. Miller G, Madras B. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):44-55.
  47. Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. *Yonsei Med J*. 2006;47(4):443-54.
  48. Miguita K, Cordeiro Q, Siqueira-Roberto J, Shavitt RG, Ramos Castillo JC, Castillo AR, et al. Association analysis between a VNTR intron 8 polymorphism of the dopamine transporter gene (SLC6A3) and obsessive-compulsive disorder in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(4A):936-41.
  49. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 1996;1(6):461-5.
  50. Nicolini H, Cruz C, Paez F, Camarena B. [Dopamine D2 and D4 receptor genes distinguish the clinical presence of tics in obsessive-compulsive disorder]. *Gac Med Mex*. 1998;134(5):521-7.
  51. Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(6):446-50.
  52. Billett EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, et al. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet*. 1998;8(3):163-9.
  53. Van Tol H, Wu C, Guan H, Ohara K, Bunzow J, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*. 1992;358(6382):149-52.
  54. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett*. 1997;231(1):1-4.
  55. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, et al. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;116B(1):55-9.
  56. Hemmings SAMJ, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJH, Knowles JA, Moolman-Smook JC, et al. Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res*. 2004;128(2):175-82.
  57. Camarena B, Loyzaga C, Aguilar A, Weissbecker K, Nicolini H. Association study between the dopamine receptor D(4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(6-7):406-9.
  58. Walitza S, Scherag A, Renner TJ, Hinney A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, et al. Transmission disequilibrium studies in early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in genes of the dopaminergic system. *J Neural Transm*. 2008;115(7):1071-8.
  59. Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(6):401-13.

60. Yucel M, Wood SJ, Wellard RM, Harrison BJ, Fornito A, Pujol J, et al. Anterior cingulate glutamate-glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42(6):467-77.
61. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, et al. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(9):1146-53.
62. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1735-40.
63. Bhattacharyya S, Chakraborty K. Glutamatergic dysfunction – newer targets for anti-obsessional drugs. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2007;2(1):47-55.
64. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*. 2006;3(1):69-81.
65. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):761-7.
66. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding JD, et al. Corticostriatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 2007;448(7156):894-900.
67. Toledo EL, Taragano RO, Cordás TA. Tricotilomania. *Rev Psiq Clín*. 2010;37(6):251-9.
68. Boardman L, van der Merwe L, Lochner C, Kinnear CJ, Seedat S, Stein DJ, et al. Investigating SAPAP3 variants in the etiology of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania in the South African white population. *Compr Psychiatry*. 2011;52(2):181-7.
69. Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, Welch JM, Grados MA, Fyer AJ, et al. Sapap3 and pathological grooming in humans: results from the OCD collaborative genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(5):710-20.
70. Zuchner S, Wendland JR, Ashley-Koch AE, Collins AL, Tran-Viet KN, Quinn K, et al. Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Mol Psychiatry*. 2009;14(1):6-9.
71. Mandich P, Schito AM, Bellone E, Antonacci R, Finelli P, Rocchi M, et al. Mapping of the human NMDAR2B receptor subunit gene (GRIN2B) to chromosome 12p12. *Genomics*. 1994;22(1):216-8.
72. Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Gonen D, Hanna GL, Leventhal BL, Cook EH. Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2001;6(2):160-7.
73. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet*. 2002;114(5):541-52.
74. Willour VL, Shugart YY, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu Iii OJ, et al. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):508-13.
75. Barbon A, Vallini I, Barlati S. Genomic organization of the human GRIK2 gene and evidence for multiple splicing variants. *Gene*. 2001;274(1-2):187-97.
76. Ko S, Zhao MG, Toyoda H, Qiu CS, Zhuo M. Altered behavioral responses to noxious stimuli and fear in glutamate receptor 5 (GluR5)- or GluR6-deficient mice. *J Neurosci*. 2005;25(4):977-84.
77. Sampaio AS, Fagerness J, Crane J, Leboyer M, Delorme R, Pauls DL, et al. Association between polymorphisms in GRIK2 gene and obsessive-compulsive disorder: a family-based study. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(3):141-7.
78. Mayerfeld C, Arnold P, Hanna G, Crane J, Fagerness J, O'Dushlaine C, et al. Meta-analysis of association between the neuronal glutamate transporter gene SLC1A1 and obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011.
79. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, Neale BM, Fagerness JA, Mathews CA, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2012.
80. Zai G, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Richter MA, Kennedy JL. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134B(1):25-9.
81. Rauch SL. Neuroimaging research and the neurobiology of obsessive-compulsive disorder: where do we go from here? *Biol Psychiatry*. 2000;47(3):168-70.
82. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
83. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2003;73(2):370-6.
84. Alonso P, Gratacos M, Menchon JM, Saiz-Ruiz J, Segalas C, Baca-Garcia E, et al. Extensive genotyping of the BDNF and NTRK2 genes define protective haplotypes against obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(6):619-28.
85. Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Van Der Merwe L, Lochner C, Corfield VA, Moolman-Smook JC, et al. Investigating the role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met variant in obsessive-compulsive disorder (OCD). *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(2):126-34.
86. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Bivens NC, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):322-9.
87. Katerberg H, Lochner C, Cath DC, Jonge P, Bochdanovits Z, Moolman-Smook JC, et al. The role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met variant in the phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;150B(8):1050-62.
88. Mossner R, Walitza S, Lesch KP, Geller F, Barth N, Remschmidt H, et al. Brain-derived neurotrophic factor V66M polymorphism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(1):133-6.
89. Wendland JR, Kruse MR, Cromer KR, Murphy DL. A large case-control study of common functional SLC6A4 and BDNF variants in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(12):2543-51.
90. Alonso P, Gratacos M, Menchon JM, Segalas C, Gonzalez JR, Labad J, et al. Genetic susceptibility to obsessive-compulsive hoarding: the contribution of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 3 gene. *Genes Brain Behav*. 2008;7(7):778-85.
91. Shield AJ, Thomae BA, Eckloff BW, Wieben ED, Weinshilboum RM. Human catechol O-methyltransferase genetic variation: gene resequencing and functional characterization of variant allozymes. *Mol Psychiatry*. 2004;9(2):151-60.
92. Hemmings SMJ, Stein DJ. The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):411-44.
93. Rutherford K, Alphantery E, McMillan A, Daggett V, Parson WW. The V108M mutation decreases the structural stability of catechol O-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1784(7-8):1098-105.
94. Rutherford K, Bennion BJ, Parson WW, Daggett V. The 108M polymorph of human catechol o-methyltransferase is prone to deformation at physiological temperatures. *Biochemistry*. 2006;45(7):2178-88.
95. Delorme R, Betancur C, Chaste P, Kerneis S, Stopin A, Mouren MC, et al. Reduced 3-O-methyl-dopa levels in ocd patients and their unaffected parents is associated with the low activity M158 COMT allele. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):542-8.
96. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004;75(5):807-21.
97. 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(3):243-50.
98. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*. 1994;223(3):1049-59.
99. Tunbridge E, Burnet PW, Sodhi MS, Harrison PJ. Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse*. 2004;51(2):112-8.

100. Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyl-transferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;123B(1):64-9.
101. Pooley EC, Fineberg N, Harrison PJ. The met(158) allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2007;12(6):556-61.
102. Sampaio AS. Catecol O-metiltransferase e o transtorno obsessivo-compulsivo: revisão sistemática com meta-análise. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.
103. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(7):625-32.
104. Breiter HC, Filipek PA, Kennedy DN, Baer L, Pitcher DA, Olivares MJ, et al. Retrocallosal white matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(8):663-4.
105. Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, et al. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):782-90.
106. Takebayashi H, Ohtsuki T, Uchida T, Kawamoto S, Okubo K, Ikenaka K, et al. Non-overlapping expression of Olig3 and Olig2 in the embryonic neural tube. *Mech Dev.* 2002;113(2):169-74.
107. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry.* 1998;173(Suppl 35):26-37.
108. Rauch SL, Savage CR. Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. Bridging basic science and clinical practice. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20(4):741-68.
109. Stewart SE, Platko J, Fagerness J, Birns J, Jenike E, Smoller JW, et al. A genetic family-based association study of OLIG2 in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(2):209-15.
110. Zai G, Bezchlibnyk YB, Richter MA, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;129B(1):64-8.
111. Atmaca M, Onalan E, Yildirim H, Yuce H, Koc M, Korkmaz S. The association of myelin oligodendrocyte glycoprotein gene and white matter volume in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2010;124(3):309-13.
112. Alvarenga PG, Floresi AC, Hounie AG, Petribu K, Franca MF. Obsessive-compulsive symptoms in non-active rheumatic fever. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):161.
113. Alvarenga PG, Hounie AG, Floresi AC, Petribu K, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms in adults with rheumatic fever. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(1):67.
114. Alvarenga PG, Hounie AG, Mercadante MT, Diniz JB, Salem M, Spina G, et al. Obsessive-compulsive symptoms in heart disease patients with and without history of rheumatic fever. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(3):405-8.
115. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics.* 2004;113(4):907-11.
116. Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Mol Psychiatry.* 2002;7(Suppl 2):S24-5.
117. Hounie AG, Pauls DL, do Rosario-Campos MC, Mercadante MT, Diniz JB, de Mathis MA, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders and rheumatic fever: a family study. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):266-72.
118. Reno Junior J, Mercadante MT, Rosário MC, Shavitt RG, Busatto Filho G, Miguel EC. Transtorno obsessivo-compulsivo em paciente com síndrome de Tourette e febre reumática sem coreia de Sydenham. *Rev Psiq Clín.* 1996/1997;23/24(4/3):28-31.
119. Dias FMV, Kummer A, Hounie AG, Teixeira AL. Neurobiologia da síndrome de Tourette: a hipótese auto-imune pós-estreptocócica. *Rev Psiq Clín.* 2008;35(6):228-35.
120. Ramasawmy R, Fae KC, Spina G, Victora GD, Tanaka AC, Palacios SA, et al. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol Immunol.* 2007;44(8):1873-8.
121. Hounie AG, Cappi C, Cordeiro Q, Sampaio AS, Moraes I, Rosario MC, et al. TNF-alpha polymorphisms are associated with obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett.* 2008;442(2):86-90.
122. Cappi C, Mariani D, Aderbal RT, Shavitt RG, Miguel EC, Brentani HP. Identification of genomic copy number variations (CNVs) in obsessive compulsive disorder (OCD). *Biol Psychiatry.* 69(9):575.
123. Zai G, Arnold PD, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Tumor necrosis factor-alpha gene is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet.* 2006;16(1):43-5.
124. Cordeiro Q, Cappi C, Sampaio AS, Palacios SA, Pereira CA, Shavitt RG, et al. Association study between the -62A/T NFKB1L1 polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(2):131-5.
125. Camacho RS, Cantinelli FS, Ribeiro CS, Cantilino AY, Gonsales BK, Braguittoni E, et al. Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento. *Rev Psiq Clín.* 2006;33(2):92-102.
126. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev.* 1999;20(3):279-307.
127. Alonso P, Gratacos M, Segalas C, Escaramis G, Real E, Bayes M, et al. Variants in estrogen receptor alpha gene are associated with phenotypical expression of obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(4):473-83.
128. Chaudron LH, Nirodi N. The obsessive-compulsive spectrum in the perinatal period: a prospective pilot study. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(5):403-10.
129. Speisman BB, Storch EA, Abramowitz JS. Postpartum obsessive-compulsive disorder. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 40(6):680-90.
130. Zambaldi CF, Cantilino A, Montenegro AC, Paes JA, de Albuquerque TL, Sougey EB. Postpartum obsessive-compulsive disorder: prevalence and clinical characteristics. *Compr Psychiatry.* 2009;50(6):503-9.
131. Mathis MA, Diniz JB, Rosario MC, Torres AR, Hoexter M, Hasler G, et al. What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectr.* 2006;11(10):762-8, 71-4, 76-9.
132. Mathis MA, Rosario MC, Diniz JB, Torres AR, Shavitt RG, Ferrao YA, et al. Obsessive-compulsive disorder: influence of age at onset on comorbidity patterns. *Eur Psychiatry.* 2008;23(3):187-94.
133. Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Campos MR. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):896-904.
134. Samuels J, Shugart YY, Grados MA, Willour VL, Bienvenu OJ, Greenberg BD, et al. Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *Am J Psychiatry.* 2007;164(3):493-9.
135. Mathews CA, Nievergelt CM, Azzam A, Garrido H, Chavira DA, Wessel J, et al. Heritability and clinical features of multigenerational families with obsessive-compulsive disorder and hoarding. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(2):174-82.
136. Lochner C, Kinnear CJ, Hemmings SM, Sells C, Niehaus DJ, Knowles JA, et al. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1155-60.
137. Liang KY, Wang Y, Shugart YY, Grados M, Fyer AJ, Rauch S, et al. Evidence for potential relationship between SLC1A1 and a putative genetic linkage region on chromosome 14q to obsessive-compulsive disorder with compulsive hoarding. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(6):1000-2.
138. Harsanyi A, Csigo K, Demeter G, Nemeth A. New approach to obsessive-compulsive disorder: dopaminergic theories. *Psychiatr Hung.* 2007;22(4):248-58.
139. Grados MA, Riddle MA, Samuels JF, Liang KY, Hoehn-Saric R, Bienvenu OJ, et al. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry.* 2001;50(8):559-65.
140. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991;48(1):154-63.
141. Herzberg I, Valencia-Duarte AV, Kay VA, White DJ, Muller H, Rivas IC, et al. Association of DRD2 variants and Gilles de la Tourette syndrome in a family-based sample from a South American population isolate. *Psychiatr Genet.* 2010;20(4):179-83.
142. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(8):1027-33.

143. Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2005;33(4):272-6.
144. Diaz-Anzaldúa A, Joaber R, Riviere JB, Dion Y, Lesperance P, Richer F, et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry.* 2004;9(3):272-7.
145. Yoon DY, Rippel CA, Kobets AJ, Morris CM, Lee JE, Williams PN, et al. Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: association with the DAT gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(5):605-10.
146. Liu W, Zhao N, Xiong JD, Shi M, Hu J. Association analysis of serotonin and catecholamine system candidate genes in obsessive-compulsive disorder in the Chinese population. *Psychiatry Res.* 2011;188(1):170-2.
147. Vallada H, Shavitt RG, Meira-Lima IV, Ikenaga E, Miguita K, Belloto C, et al., editors. Lack of association between clomipramine response to obsessive compulsive disorder and allelic variation in the 5-HT2A receptor and COMT gene. Wiley-Liss. 2002.
148. Voyiaziakis E, Evgrafov O, Li D, Yoon HJ, Tabares P, Samuels J, et al. Association of SLC6A4 variants with obsessive-compulsive disorder in a large multicenter US family study. *Mol Psychiatry.* 2007;16(1):108-20.
149. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(9):4572-5.
150. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1178-89.
151. Alsobrook JP, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet.* 2002;114(1):116-20.
152. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(7):769-76.
153. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(7):778-85.
154. Shugart YY, Wang Y, Samuels JE, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, et al. A family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder in 378 families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150(6):886-92.
155. Katerberg H, Cath DC, Denys D, Heutink P, Polman A, Van Nieuwerburgh FCW, et al. The role of the COMT Val158 met polymorphism in the phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153(1):167-76.
156. Kim S, Yoo S, Nam Y, Kim C. Association between obsessive-compulsive disorder and dopamine receptor D4 gene. *Korean J Psychopharmacol.* 2005;16(6):513-20.
157. Walitza S, Renner J, Lange KW, Lesch KP, Warnke A. Genetics of early onset in OCD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(S4):S165-6.
158. Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchioldi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet.* 2002;114(3):347-53.
159. Chabane N, Millet B, Delorme R, Lichtermann D, Mathieu F, Laplanche JL, et al. Lack of evidence for association between serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and obsessive-compulsive disorder by case control and family association study in humans. *Neurosci Lett.* 2004;363(2):154-6.
160. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernández S, de la Fuente J, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4(3):269-72.
161. Tibrewal P, Kumar HB, Shubha GN, Subhashree D, Purushottam M, Thennarasu K, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder (OCD) in a south Indian population. *Indian J Med Res.* 2010;132(6):690-5.
162. Baca-García E, Vaquero-Lorenzo C, Diaz-Hernandez M, Rodríguez-Salgado B, Dolengevich-Segal H, Arrojo-Romero M, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and a variable number of tandem repeats polymorphism in intron 2 of the serotonin transporter gene. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(2):416-20.
163. Liu SG, Zhang XH, Yin YY, Wang MJ, Che FY, Ma X. An association analysis between 5-HTTLPR polymorphism and obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome in a Chinese Han population. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(6):793-5.
164. Kim SJ, Lee HS, Kim CH. Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology.* 2005;52(4):176-82.
165. Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJH, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(2):93-8.
166. Catalano M, Sciuto G, Di Bella D, Novelli E, Nobile M, Bellodi L. Lack of association between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D3 receptor gene: some preliminary considerations. *Am J Med Genet.* 1994;54(3):253-5.
167. Wendland JR, Moya PR, Timpano KR, Anavitate AP, Kruse MR, Wheaton MG, et al. A Haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(4):408-16.
168. Poyurovsky M, Michaelovsky E, Frisch A, Knoll G, Amir I, Finkel B, et al. COMT Val(158) Met polymorphism in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder: a case-control study. *Neurosci Lett.* 2005;389(1):21-4.
169. Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am J Med Genet.* 2000;96(6):721-4.
170. Niehaus DJ, Kinnear CJ, Corfield VA, Toit PL, van Kradenburg J, Moolman-Smook JC, et al. Association between a catechol-O-methyltransferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord.* 2001;65(1):61-5.
171. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M. No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Res.* 1998;80(2):145-8.
172. Erdal ME, Tot S, Yazici K, Yazici A, Herken H, Erdem P, et al. Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2003;18(1):41-5.
173. Katerberg H, Cath D, Denys D, et al., editors. An association study of the COMT Val158Met polymorphism with factor-analyzed YBOCS symptom category cores: preliminary findings. Proceedings of the Forth OCF Genetics Collaborative Meeting; 2007. February Amelia Island, FL.