DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

TDAH y Genética

Philip Asherson, PhD

Kings College London, Reino Unido

Noviembre 2010

Introdución

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno común que comienza en la infancia y frecuentemente persiste en la adultez, asociado al desarrollo de déficits cognitivos y funcionales y trastornos comórbidos. El trastorno tiende a presentarse en familias y numerosos estudios de gemelos indican que el TDAH es altamente heredable, lo que implica el predominio de influencias genéticas en la etiología del trastorno. Si bien dichos estudios no excluyen la importancia de factores medioambientales, ellos sugieren que en la mayoría de los casos estos factores interactúan con factores genéticos. No obstante, factores medioambientales excepcionales como los que se presentan en una situación con severas carencias,[1] o factores genéticos de riesgo excepcionales como variaciones raras en el número de copias[2] pueden en algunos casos ejercer un gran efecto en el riesgo de enfermedades. La naturaleza de la influencia genética en el TDAH es ampliamente desconocida a pesar de que se cree que en gran medida esto resulta de los efectos aditivos e interactivos de la variación genética común.

Materia

Los estudios genéticos del TDAH son relevantes principalmente por dos motivos. En primer lugar, los estudios genéticos cuantitativos permiten investigar el grado de los efectos genéticos en el TDAH y el grado en que estos son compartidos con impedimentos cognitivos asociados,

déficits en funciones cerebrales, trastornos y rasgos comórbidos. En segundo lugar, los estudios genéticos moleculares permiten la identificación de los factores de riesgo específicos involucrados, permitiendo una comprensión detallada de los mecanismos moleculares y neurobiológicos subyacentes.

Preguntas Clave de Investigación

¿Cuáles son las influencias genéticas del TDAH y los mecanismos que median los efectos genéticos en el comportamiento? ¿Cómo interactúan los factores genéticos y medioambientales en la etiología del TDAH y en el comportamiento asociado y rasgos cognitivos?

Resultados de Investigación Recientes

Estudios de familias y gemelos delinean un trastorno que tiende a presentarse en familias con un riesgo para familiares de primer grado en el orden de cinco- a diez veces la tasa de población.[3,4] La proporción de diferencia fenotípica explicada por factores genéticos (heredabilidad) promedia alrededor del 76%.[5] El análisis de población gemela y las muestras de hermanos-proband con TDAH sugieren que la genética influye en los niveles de TDAH en toda la población y que el TDAH es mejor percibido como el extremo de uno o más rasgos distribuidos de forma continua.[3] Los dos síntomas dominantes del TDAH, inatención e hiperactividad-impulsividad, comparten la mayoría pero no todas sus influencias genéticas, lo que sugiere que los procesos genéticos y neurobiológicos únicos y comunes, están involucrados.[6] Otros estudios han investigado el grado en que las influencias genéticas son compartidas entre el TDAH y otros trastornos y rasgos asociados. Dichos estudios descubrieron que el TDAH, en particular los síntomas de inatención, comparten influencias genéticas con la dislexia;[7] síntomas de impulsividad-hiperactividad con problemas de oposición;[8] y con los síntomas del trastorno del espectro autista.[9] Se cree que estos corresponden a efectos pleiotrópicos de genes que se expresan en más de un trastorno clínico.

Más recientemente, la superposición de los efectos familiares sobre el TDAH y los déficits de rendimiento cognitivo identificaron dos factores cognitivos familiares.[10] El màs importante, que refleja 85% de la diferencia familiar en el TDAH, englobaba todas las influencias familiares a propósito del tiempo de reacción y su variabilidad en un ejercicio de tiempo de reacción; el segundo factor, menos importante, reflejaba 12,5% de la diferencia en el trastorno y englobaba todas las influencias familiares a propósito de los errores de omisión y 60% de las influencias familiares sobre los errores cometidos en un ejercicio go/no-go.

Más aún, se encontró que los factores cognitivos eran independientes de los efectos de genética compartida entre TDAH y CI.[11] Por lo tanto, estos dos factores de desempeño cognitivo parecen clasificar la mayoría de las influencias familiares en el TDAH y se piensa que primeramente son el resultado de factores genéticos. Como tal, se necesitan más trabajos para delinear los factores genéticos que subyacen estos dos factores familiares cognitivos y los procesos neurobiológicos involucrados, y para clarificar si estos median los efectos genéticos en el comportamiento o si representan efectos pleiotrópicos.

Estudios genéticos moleculares sobre el TDAH comenzaron con estudios de asociación de genes candidatos a mediados de los 1990, con las primeras dos asociaciones reportadas entre variaciones genéticas en el receptor de dopamina D4 (DRD4) y los genes trasportadores de dopamina (DAT1). Con posterioridad, fueron reportadas asociaciones con un marcador microsatélite cerca del gen receptor de dopamina D5 (DRD5). Desde entonces han habido numerosas replicaciones de estudios con solo unas pocas replicaciones independientes. Sin embargo el meta-análisis de datos disponibles reporta importante evidencia para la asociación con DRD4 y DRD5 que alcanzaron niveles de significancia de todo el genoma en el estudio de Li y colegas.[12] La evidencia de la asociación con DAT1 ha sido por lejos menos consistente, mostrando solo débil evidencia de asociación,[12] a pesar de que hay varias posibles fuentes de heterogeneidad que podrían dar cuenta de esto, incluyendo: asociación específica con TDAH que no es comórbido con trastorno de conducta, 13 asociación con haplotipos específicos (secuencias correlativas de variaciones genéticas correlativas),[14,15] y la interacción con medidas medioambientales como tabaquismo materno durante el embarazo.[16-18] Estos descubrimientos de genes candidatos son importantes porque fueron la primera evidencia directa de que genes que regulan neurotransmisiones, particularmente dopamina, están involucradas directamente en el riesgo de TDAH, y porque confirmaron a priori hipótesis derivadas de los efectos inmediatos y marcados de estimulantes en síntomas de TDAH que se cree están relacionados con los efectos de estimulantes en la disponibilidad de dopamina en la sinapsis neuronal.

Ha habido numerosos otros estudios de genes candidatos enfocados principalmente en los sistemas de dopamina, serotonina y noradrenalina. Estos estudios fueron recientemente revisados por Gizer y colegas,[19] quienes reportaron asociación significativa seguida del meta-análisis para varios genes (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5FTT, TPH2, MAOA, y SNAP25). Investigaciones previas han estimado el impacto en general de la mayoría de los hallazgos de genes replicados y han encontrado que alrededor del 3,3% de las variaciones se explicaba por los

efectos aditivos de estos genes; lo que representa solo el 4,3% del 76% de la estimación de heredabilidad del TDAH.[20] Claramente es necesario contar con trabajo adicional para explicar el resto de las influencias genéticas del TDAH.

Otros estudios han tomado ventaja de los rasgos de polimorfismo de nucleótido simple (SNP) que permiten el genotipado de marcadores de información genética a través del genoma humano completo. Dependiendo de la densidad de los rasgos estos pueden dar cuenta del 80% o más de las variaciones genéticas comunes. En el TDAH, los estudios de asociación del genoma completo (en inglés GWAS) aún no han establecido asociaciones novedosas, ya que ningún SNP ha alcanzado aún niveles significativos en todo el genoma. El problema es que los niveles convencionales de significancia en la región de .05 a .011 podrían ser encontrados por casualidad con SNPs por todo el genoma, debido al amplio número de haplotipos independientes (secuencias correlativas de variaciones genéticas correlativas) a través del genoma. Como resultado, niveles mayores de significancia, en la región de 5x10-8, son recomendadas para ajustarse a las bajas probabilidades previas de asociación.[21] Esto ha significado que para los trastornos complejos más comunes, se necesita 12.000 o más muestras para identificar confiablemente unas pocas SNPs asociadas, dado que en casi todos los casos solo se han identificado pequeños riesgos genéticos para riesgos de alelos específicos con razón de probabilidades en la región de 1.1 – 1.4 o menos. El primer estudio GWAS de TDAH investigó 438.784 SNPs en 958 trios formados de niños afectados por le TDAH (todos los tipos confundidos) y de sus padres. No se identificaron genes de efecto moderado a extenso[22] ni se obtuvieron resultados sobre los niveles de significancia en todo el genoma. Sin embargo, cuando se investigó un set de 51 genes candidatos, se obtuvo evidencia de grupo significativa para la asociación de los SNPs seleccionados, implicando principalmente genes neurotransmisores de dopamina, noradrenalina y serotonina. Resultados similares fueron reportados posteriormente en un estudio que combinó datos de asociación de todo el genoma de varios estudios.

Interés particular reside es el gen Cadherina (CDH13), el cual se ha encontrado estar asociado con el TDAH en más de un estudio GWAS y se encuentra dentro de la única región que alcanza significancia en todo el genoma en un meta-análisis de vinculación de estudios de TDAH.[23-25] Estos descubrimientos y otros indicios de GWAS indican que los genes involucrados en la división celular, adhesión celular, migración neuronal y plasticidad neuronal también pueden conferir un riesgo para el TDAH.[26]

En general hay un largo camino que recorrer para delinear los factores genéticos específicos que explican la alta heredabilidad del trastorno. Sin embargo, esto es un fenómeno común en investigaciones de trastornos comunes y se han propuesto varias potenciales explicaciones para la llamada “materia-oscura” de heredabilidad. Algunas de las potenciales razones incluyen numerosos genes de efectos muy pequeños, heterogeneidad genética con riesgo conferido por muchos genes diferentes y variantes con genes, interacciones de orden superior entre los genes y con el medioambiente, y la heterogeneidad etiológica. Adicionalmente, aun no comprendemos la contribución hecha al TDAH por una rara variación en el número de copias (CNVs) u otro tipo de variaciones genéticas raras; a pesar de que los datos recientes sugieren que en unos pocos casos CNVs puede ser la principal causa del trastorno.[2]

Finalmente, el foco de muchas de las investigaciones genéticas se ha movido a la identificación de fenotipos intermedios, mediciones de funciones neurobiológicas que median efectos genéticos en el TDAH y pueden ser más próximos a la función genética. Por ejemplo, existe evidencia de estudios de IRMf de mayores tamaños del efecto de las variaciones genéticas específicas.[27,28] Si este fuese también el caso de variables cognitivas que comparten efectos genéticos con TDAH se podría identificar variantes genéticas asociadas con el TDAH siguiendo investigaciones genéticas de los fenotipos intermedios. Como se ha mencionado, las influencias genéticas sobre el TDAH parecen estar indexadas principalmente por dos factores cognoscitivos familiares medidos por el bajo rendimiento que lleva a reducir la velocidad y los tiempos de reacción variables y a un aumento en la comisión y omisión de errores en tareas de rendimiento cognitivo,[10] por lo que ese fenotipo intermedio podría útilmente enfocarse en los procesos que subyacen estos impedimentos en el rendimiento cognitivo del TDAH.

Es interesante que la asociación genética con el rendimiento cognitivo medido en el TDAH más replicada sea una asociación inversa entre funciones cognitivas y el alelo de riesgo de TDAH de DRD4. Entre los niños con TDAH el alto riesgo de repetir el alelo para el TDAH está asociado con menos impedimentos cognitivos que aquellos que cargan con alelos sin riesgo.[29] Este resultado inesperado también ha sido obtenido con el gen ZNF804A y esquizofrenia,[30] lo que sugiere que podría ser un factor común en trastornos neurosiquiátricos. Estos resultados sugieren que el rendimiento cognitivo puede indicar importantes fuentes de heterogeneidad con el grupo menos afectado cognitivamente indicando una patogénesis molecular discreta.

Déficit en la investigación

Es necesario seguir trabajando para identificar variaciones genéticas comunes y raras asociadas con la heredabilidad del TDAH; utilizando muestras muy grandes y futuras tecnologías de secuenciación de todo el genoma. La investigación neurobiológica necesita enfocarse en medidas que son genéticamente relacionadas con el TDAH y en usar los datos de asociación genética para determinar la naturaleza de los procesos cognitivos, neurológicos y celulares que median los riesgos genéticos en el comportamiento.

Los estudios genéticos del TDAH en adultos son incipientes, pero se espera que algunos factores genéticos influyan en el riesgo de persistencia y remisión del trastorno durante los años de transición de la niñez hacia la adultez. Finalmente, se necesita seguir trabajando para identificar los riesgos medioambientales que actúan de forma aditiva o interactiva con los riesgos genéticos del TDAH.

Conclusiones

El TDAH es un trastorno altamente heredable que comienza en la niñez y a menudo persiste en durante la edad adulta. Estudios genéticos cuantitativos nos ayudan a entender los vínculos etiológicos entre el TDAH y los trastornos y rasgos concurrentes; y los procesos cognitivos que median los efectos genéticos en el comportamiento. Es necesario seguir trabajando para entender los procesos que subyacen los déficits de rendimientos cognitivos asociados tales como los déficits de rendimiento en el tiempo de reacción y error. Los genes del sistema de dopamina han estado implicados en la etiología del TDAH, particularmente los genes DRD4 y DRD5, y hay evidencia de estudios de GWAS de otros genes involucrados en la regulación de neurotransmisores y neurodesarrollo, como el SNAP-25 y CDH13. Estudios recientes han identificado raras variaciones en el número de copias raras como un riesgo importante del TDAH, pero esto solo pareciera afectar a pocos casos. Se necesitan más trabajos para explicar la “materia oscura” de la heredabilidad, la cual no ha sido explicada por la variante genética asociada con el TDAH hasta la fecha.

Implicancias

Los estudios de familia, gemelos y de adopciones han tenido una gran influencia en la manera en la que percibimos el TDAH, y esto a su vez ha influido en la toma de decisiones clínicas. Sabemos que el trastorno es altamente heredable y que las influencias genéticas influyen la estabilidad del TDAH a través del tiempo. Además los estudios genéticos han contribuido a nuestro

entendimiento sobre el desarrollo de trastornos comórbidos. Futuros estudios usarán datos genéticos para identificar etiológicamente distintos subgrupos con la intención de aumentar la predicción de los resultados clínicos, desarrollando novedosas estrategias de intervención específicas para tratar el trastorno y prevenir su progresión en la adultez. Estas son estrategias críticas debido a los altos costos personales y sociales del TDAH, incluyendo problemas educacionales y laborales, altas tasas de accidentes y riesgo de desarrollar ansiedad, depresión, adicción a las drogas y el alcohol y comportamiento antisocial.

Referencias

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.
2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L, Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.
3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.
4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.
5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(6):999-1008.
7. Paloyelis Y, Rijsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.
8. Wood AC, Rijsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.
9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.
10. Kuntsi J, Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.

11. Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.

12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.

13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *AmericanJournal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1481-7.

14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.

15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1519-23.

16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.

17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.

18. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.

19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.

20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.

21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.

22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.

23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.

24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke

E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV.. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.

25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission* 2008;115(11):1573-85.
26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.
27. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.
28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.
29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.
30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.