

## CARACTERÍSTICAS DE HTR1A E A PREDISPOSIÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE ANSIEDADE

*Data de aceite: 01/12/2023*

### **Mayume Martins Santana**

Instituto de Ciências Exatas e Naturais  
do Pontal da Universidade Federal de  
Uberlândia, Brasil

### **Carla Patrícia Bejo Wolkers**

Instituto de Ciências Exatas e Naturais  
do Pontal da Universidade Federal de  
Uberlândia, Brasil

### **Alexandre Azenha Alves de Rezende**

Instituto de Ciências Exatas e Naturais  
do Pontal da Universidade Federal de  
Uberlândia, Brasil

indivíduo pode apresentar, além do medo e da própria ansiedade, sintomas como apreensão e preocupação excessiva, além de irritabilidade, fadiga, dificuldade de concentração, perturbação do sono, tensão muscular, inquietação, dentre outros (Dsm-5, 2014).

A serotonina (5-HT) é uma monoamina biogênica crucial para os sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP), atuando como hormônio, neurotransmissor, mitógeno (Mohammad-Zadeh *et al*, 2008) e imunoregulador de várias células, modulando suas funções em monócitos e macrófagos, ou na secreção de citocinas (Herr *et al*, 2017). Esta molécula está relacionada à ansiedade e outros comportamentos, funções fisiológicas e transtornos, como humor, agressividade, sono, apetite, função sexual (Bell *et al*, 2001), temperatura corporal, sistema respiratório, funções cardiovasculares e intestinais, ejaculação (Berger *et al.*, 2009), depressão e transtorno de ansiedade generalizada (Lucki, 1998).

## INTRODUÇÃO

O medo iminente e exorbitante, juntamente com a ansiedade que antecipa uma futura ameaça, são os fatores mais relevantes quando se trata de transtornos de ansiedade. Além disso, ataques de pânico também podem ocorrer e estão relacionados a uma resposta ao medo. Os transtornos da ansiedade são persistentes e podem durar por longos períodos, diferente da ansiedade provisória. Dependendo do tipo de transtorno, o

Para a síntese de 5-HT, além do aminoácido triptofano (TRP), algumas enzimas também são importantes, como a triptofano hidroxilase (TPH1 e TPH2), a ácido aromático descarboxilase (Bell *et al*, 2001) e as monoamina oxidases. Ambas as isoformas da triptofano hidroxilase fazem parte do processo da síntese de 5-HT, no entanto em regiões diferentes do organismo. A TPH1 é encontrada no SNP e a TPH2 atua principalmente no cérebro, sendo expressa em neurônios serotoninérgicos e em regiões dos núcleos da rafe (Gutknecht *et al*, 2009; Zill *et al*, 2007).

No SNP, a 5-HT é liberada e sintetizada por várias células, como as enterocromafins, algumas do sistema imunológico e plaquetas (Dürk *et al*, 2005). Entretanto, no SNC os neurônios serotoninérgicos situados no tronco encefálico são as células responsáveis pela produção de 5-HT. Nesta região, no núcleo dorsal da rafe (DRN), há inervações serotoninérgicas ascendentes para o prosencéfalo e regiões límbicas. Suas células estão localizadas na parte ventral da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo (Michelsen *et al*, 2008), estando associadas a diversas funções comportamentais e cognitivas (Lucki, 1998). Na região do bulbo há projeções descendentes no sentido do tronco cerebral e medula espinhal (Jacobs *et al*, 2002), associadas às rafe magna, obscura e pálida (Ikoma *et al*, 2018).

Grande parte dos neurônios serotoninérgicos situa-se nos núcleos da rafe, cujos axônios são direcionados praticamente para todo o cérebro, com ênfase ao hipocampo. Em todo o sistema serotoninérgico há expressão de seus receptores, com destaque aos da família HTR1, especialmente ao subtipo HTR1A, os quais desencadeiam respostas através de mecanismos intracelulares, sendo metabotrópicos (Berumen *et al*, 2012). Além disso, HTR1A é um receptor inibitório acoplado à proteína G que regula os níveis de serotonina em áreas serotoninérgicas e que pode influenciar em comportamentos como ansiedade e estresse (Richardson-Jones *et al*, 2010).

A densidade de sítios de ligação do HTR1A se encontra em regiões límbicas do cérebro, como hipocampo, septo lateral, áreas corticais (córtex entorrinal e no cíngulo) e em núcleos dorsal e mediano da rafe (situados no mesencéfalo) (Barnes; Sharp, 1999). Estes receptores se localizam em neurônios pré-sinápticos (níveis somáticos e dendríticos) e pós-sinápticos (região prosencefálica). Os efeitos fisiológicos da 5-HT são mediados por vários receptores serotoninérgicos que estão agrupados em sete grandes famílias, todos pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, cada qual a uma isoforma diferente da proteína (David *et al*, 2016), menos a 5-HT3 (Barnes *et al*, 2009).

Os polimorfismos no gene do receptor HTR1A foram relatados por vários estudiosos e também foram associados a distúrbios psiquiátricos, como transtorno de pânico, agorafobia, depressão, esquizofrenia, ansiedade e comportamentos suicidas. Dentre as variantes polimórficas já identificadas, a C(-1019)G é uma das mais estudadas, sendo citadas por vários estudiosos (Beste *et al*, 2011; Fakra *et al*, 2009; Lemonde *et al*, 2003; Lemonde *et al*, 2004; Molina *et al*, 2010; Straube *et al*, 2014; Wu & Comings, 1999;), dentre

outros. As variantes como Arg219Leu (Bruss *et al*, 2005), A50V (Del Tredici *et al*, 2004), Ile28Val (Bruss *et al*, 1995) e Gly22Ser (Rotondo *et al*, 1996) também foram descritas.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Analisar o perfil de expressão do gene *HTR1A* assim como do receptor no sistema nervoso central correlacionando com o desenvolvimento de transtornos de ansiedade.

### Objetivos específicos

- Revelar as características genéticas do *HTR1A* de *Homo sapiens*;
- Analisar os aspectos bioquímicos do receptor *HTR1A* de *Homo sapiens*;
- Comparar a identidade e similaridade da sequência de aminoácidos dos receptores *HTR1A* e *HTR1B*; e
- Descrever a expressão de *HTR1A* no sistema nervoso central e correlacionar com os transtornos de ansiedade.

## METODOLOGIA

O embasamento teórico do presente trabalho foi fundamentado em artigos de revisão e originais utilizando as plataformas de a (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), e os seguintes descritores: “receptor *HTR1A*”, “serotonina”, “ansiedade”, “polimorfismo” e “núcleos da rafe” em português e em inglês, associados com o operador booleano “AND”.

As plataformas de biologia computacional NCBI - *National Center of Biotechnology Information* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e UniProt (<https://www.uniprot.org/>) possibilitaram adquirir a sequência de aminoácidos e de nucleotídeos (em formato FASTA), localização do gene no cromossomo, código ID, simbologia, quantidade de éxons, nome do gene e expressão em RNASeq.

Para o mapeamento da expressão do *HTR1A* em células, tecidos e órgãos utilizou-se o banco de dados *The Human Protein Atlas* (<https://www.proteinatlas.org/>).

No *Blastp* (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), utilizando as sequências de *HTR1A* e *HTR1B* de *Homo sapiens* no formato FASTA, obteve-se a identidade (%), o valor estatístico (e-value) e o código de acesso, permitindo a análise de sua similaridade.

As características físico-químicas e a quantificação dos aminoácidos que compõem a estrutura da proteína, bem como sua frequência (%), foram extraídas no *ProtParam* (<https://web.expasy.org/protparam/>) e o reconhecimento de arranjos da estrutura secundária no *Psipred* (<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>). No *ScanProsite* (<https://prosite.expasy.org/>).

org/) realizou-se a busca por sítios e domínios ligantes e no *AlphaFold Protein Structure Database* (<https://alphafold.ebi.ac.uk>) obteve-se a estrutura tridimensional.

O *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) informou associações entre o receptor e algumas doenças genéticas, além de uma imagem em 3D da proteína, e o KEGG - *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (<https://www.kegg.jp/kegg/kegg2.html>) forneceu mapas interligados do alvo em estudo permitindo a visualização das vias metabólicas em que ele participa.

Finalmente, o *Reactome* (<https://reactome.org/>) e o *DrugBank* (<https://go.drugbank.com>) revelaram as drogas agonistas e antagonistas que estão relacionadas com o HTR1A.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1. Tipos de transtorno de ansiedade, sintomatologia e dados estatísticos

No Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) há transtornos que podem estar envolvidos no Transtorno de Ansiedade, com sintoma principal o medo iminente e exorbitante, além dos ataques de pânico, apreensão e preocupação excessiva, e sintomas físicos, como irritabilidade, fadiga, dificuldade de concentração, perturbação do sono, tensão muscular, inquietação, dentre outros (Dsm-5, 2014).

Outros transtornos podem também estar envolvidos, como o transtorno de ansiedade de separação, no qual o indivíduo fica apreensivo e ansioso em relação a apegos emocionais, havendo medo ou ansiedade persistente. O mutismo seletivo constitui-se em uma sensação de fracasso ao falar socialmente, havendo expectativas. Já na fobia específica, há sintomas como apreensão e ansiedade, tendo os indivíduos sintomas de “fuga” à situação, semelhante ao transtorno de ansiedade social (fobia social). O indivíduo pode temer à possível humilhação, rejeição e às situações em que fica “embaraçado” (Dsm-5, 2014).

No transtorno de pânico, o indivíduo experimenta ataques de pânico esperados ou inesperados e preocupação excessiva. Na agorafobia, há apreensão, ansiedade e medo que podem acometer os indivíduos em situações sociais. No transtorno de ansiedade generalizada, há a presença de ansiedade, preocupação exorbitante e o indivíduo possui dificuldade em controlar a situação à sua frente. Por fim, o transtorno de ansiedade induzida é devido à intoxicação ou abstinência de uma substância ou um tratamento com uso de medicamentos (Dsm-5, 2014).

Nesse viés, de acordo com os dados estatísticos do relatório mundial de saúde mental da *World Health Organization* (Who), cerca de 970 milhões de pessoas no mundo tinham transtornos mentais antes da pandemia em 2019 (Tabela 1). Entre 2000 e 2019, mesmo com o aumento populacional, a taxa permaneceu estável em torno de 13% das

pessoas com transtornos. No entanto, no primeiro ano pandêmico, houve um aumento de 25% nos transtornos de ansiedade e depressão (Who, 2022).

<b>Tipos de Transtornos</b>	<b>Frequência (%)</b>
Transtorno de Ansiedade	31,0
Transtorno Depressivo	28,9
Transtorno de Desenvolvimento (idiopático)	11,1
Déficit de Atenção/ Transtorno de Hiperatividade	8,8
Transtorno Bipolar	4,1
Distúrbios de Conduta	4,1
Transtorno do Espectro do Autismo	2,9
Esquizofrenia	2,5
Distúrbios Alimentares	1,4
<b>Pessoas que vivem com Transtornos Mentais</b>	<b>Frequência (%)</b>
Mulheres	52,4
Homens	46,7

Tabela 1: Prevalência global de transtornos mentais, 2019.

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos da WHO (2022a).

Na Tabela 2, observa-se a maior prevalência de transtornos de depressão e ansiedade, sendo a última com maior índice (31,0%), em comparação com outros tipos de transtornos listados abaixo. A ocorrência de transtornos mentais é mais predominante em mulheres (52,4%) do que em homens (47,6%). Ainda, de acordo com os dados apresentados no relatório, cerca de 13% da população global vive com transtornos mentais, principalmente em países de renda média alta e de renda média baixa. Outrossim, os transtornos de ansiedade e depressão são mais comuns em mulheres ao longo da vida, pois são mais vulneráveis à condição de saúde mental (Who, 2022).

<b>Transtornos</b>	<b>Todas as Idades (%)</b>			<b>Idade (%)</b>	
	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	<b>Todos</b>	<b>25-49</b>	<b>50-69</b>
Transtorno Mentais em Geral	12,5	13,5	13,0	14,9	14,7
Transtorno de Ansiedade	3,0	5,0	4,0	4,9	4,8
Transtornos Depressivos	3,0	4,5	3,8	4,8	5,8

Tabela 2: Prevalência de transtornos mentais por faixa etária e sexo biológico, 2019.

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos da WHO (2022a).

Em 2019, estima-se que 301 milhões de pessoas tiveram transtornos de ansiedade e 280 milhões de pessoas com transtornos depressivos, tanto em mulheres quanto em homens (Who, 2022a). Entretanto, o índice de transtornos mentais ainda se encontra prevalente no sexo feminino (13,5%), com a ansiedade predominando na faixa etária de 25-49 anos (4,9%) e depressão entre os 50-69 anos (5,8%).

Mediante aos dados levantados, percebe-se a importância de entender como os transtornos de ansiedade ocorrem no organismo e os sintomas que podem causar. Hoje, sabe-se que a 5-HT está relacionada a esta patologia e entender como ocorre sua síntese e ação é importante, já que esta molécula é imprescindível para os sistemas nervosos, atuando como hormônio, neurotransmissor e mitógeno (Mohammad-Zadeh *et al*, 2008).

## 2. Metabolismo da 5-HT

A baixa disponibilidade do TRP no plasma é essencial, podendo atravessar a barreira hematoencefálica e chegando no SNC. Durante o processo de síntese da 5-HT há a participação das enzimas TPH, ácido aromático descarboxilase (Bell *et al*, 2001), além dos dois tipos de MAO (Ochiai *et al*, 2006), sendo a MAO-A responsável pela degradação da 5-HT, tendo como produto final o 5-hidroxiindol-acético (5-HIAA), que posteriormente é liberado através da urina (David *et al*, 2016).

Na figura 1 é possível visualizar a síntese da serotonina a partir do triptofano (Kegg, 2023). A TPH converte o aminoácido em 5-hidroxi-L-triptofano (5-HTP) e, posteriormente, este produto é descarboxilado e convertido pela enzima ácido aromático descarboxilase (DDC) em 5-hidroxitriptamina, conhecida como serotonina. A outra via de síntese pode acontecer pela ação da DDC e da triptofano descarboxilase (TDC) dando origem a triptamina, a partir da qual gera a serotonina pela ação da triptamina 5-hidroxilase (CYP71P1).

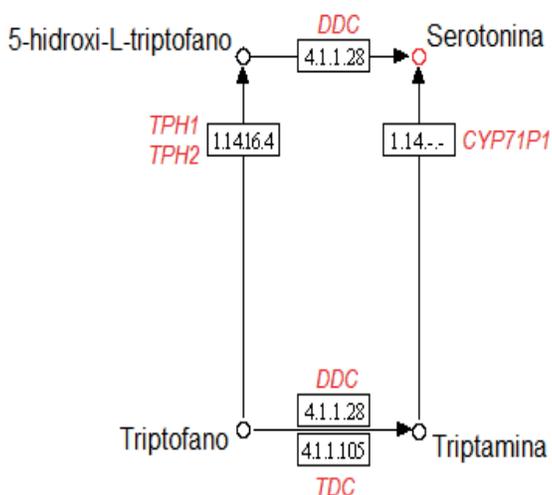


Figura 1: Síntese da serotonina

Fonte: Adaptado de KEGG (2023).

Durante a síntese de 5-HT, tanto a TPH1 quanto a TPH2 fazem parte do processo, porém se localizam em regiões diferentes do organismo. A TPH1 é encontrada no SNP, principalmente em células enterocromafins do trato gastrointestinal. Grande parte da 5-HT circulante é resultante da síntese pela TPH1, sendo transportada para as plaquetas e estocada em grânulos densos (Waløen *et al*, 2017).

A TPH2 atua principalmente na produção de 5-HT no cérebro, sendo expressa em neurônios serotoninérgicos e em regiões dos núcleos da rafe (Zill *et al*, 2007; Gutknecht *et al*, 2009). Nesse viés, a expressão diferencial foi validada (Figura 2) e as regiões periféricas onde a TPH1 está prevalentemente expressa são estômago, duodeno, intestino delgado, cólon e reto, enquanto a TPH2 é preferencialmente encontrada no núcleo dorsal da rafe e córtex cerebral (The Human Proteins Atlas, 2023a).

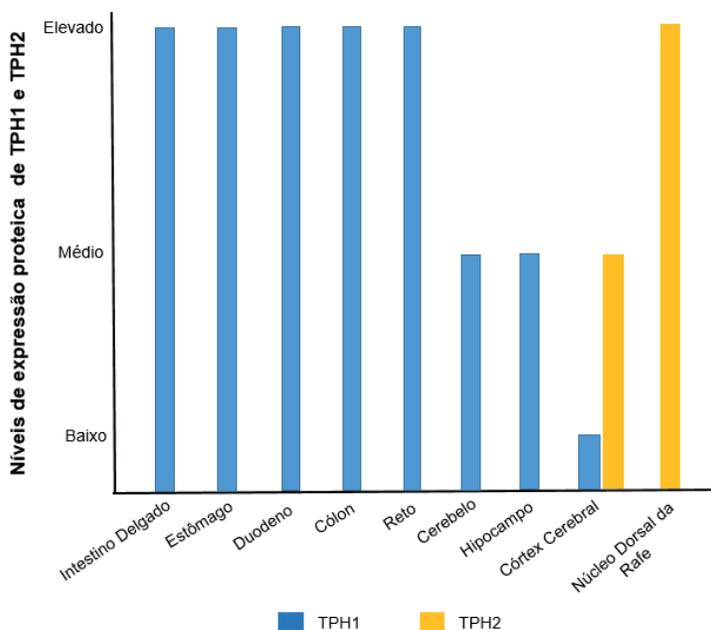


Figura 2: Níveis de expressão diferencial das enzimas TPH1 e TPH2 em regiões do trato gastrointestinal e SNC.

Fonte: Adaptado de The Human Proteins Atlas (2023a).

### 3. Características bioquímicas e genéticas do receptor HTR1A

A 5-HT possui vários receptores serotoninérgicos agrupados em sete grandes famílias, incluindo o receptor HTR1A, todos pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (David *et al*, 2016), como validado na plataforma ScanProsite (Figura 3). Os receptores das famílias 5-HT1 e 5-HT5 são acoplados à isoforma Gi, o

receptor da família 5-HT<sub>2</sub> à Gq, e os receptores das famílias 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub> são acoplados à isoforma Gs (David *et al*, 2016). No entanto, o 5-HT<sub>3</sub> é um canal iônico pertencente à superfamília de receptores nicotínicos de acetilcolina cuja ativação induz excitação neuronal e liberação de neurotransmissores (Barnes *et al*, 2009; Collingridge *et al*, 2009).

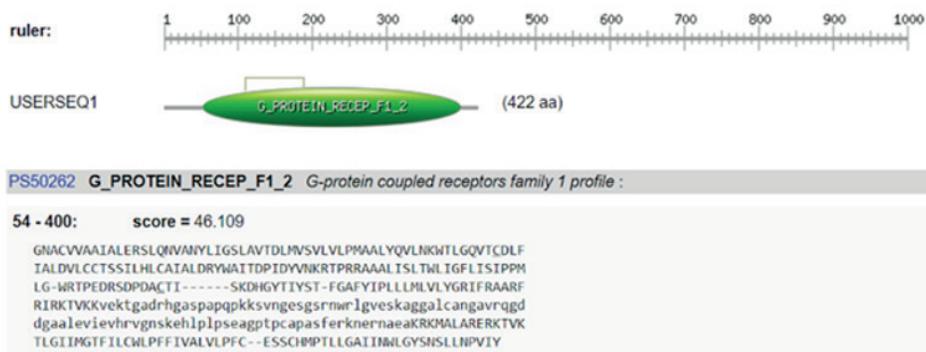


Figura 3: Classificação do receptor HTR1A como pertencente à superfamília da proteína G  
 Fonte: ScanProsite (2022a).

Como a 5-HT é importante em diversas funções fisiológicas e pode se ligar ao HTR1A, torna-se necessário conhecer as características bioquímicas e genéticas deste receptor e sua relação morfofisiológica com a ansiedade, sendo as ferramentas de biologia computacional importantes nas análises *in silico*. Assim, a sequência de 4571 nucleotídeos (Tabela 3) do gene *HTR1A* (ID 3350) de *Homo sapiens*, situado na região 5q12.3 (Figura 4), composto por apenas um único exon foi obtida no banco de dados NCBI.

Código de acesso	Sequência de nucleotídeos
	<p>&gt;NC_000005.10:c63962445-63957874 Homo sapiens chromosome 5, GRCh38.p14 Primary Assembly</p> <p>GTTGACAAAAAGAGACTCGAATGCAAAGACGCTGAGCTAGAGGGAGAGGAGGGC  GGGACCCAGAGGAAAGAGGCACTCCTCGGGGTTGGGGAAGTATTAGGAGGGG  AGGGTTAGAGTGGGAGGAAGGAGCCTGGCTTTTGAAGCGACTCACAGAGGGATA  AATAAAGGGAAGTGAAGGAGGAAGAGGGAGACTGAAAGGGAAGGCAGGTGGGGA  GAAGGGGGACGAAAGAGGCAGAAGAGAGAGAAGAGAGGAGGAGAGAGGGGGGA  GAGAGGGAAGGAAGGAAATAGGGAGAGGAGGGTGCACAGAGTGACCGTGGAGGA  TGGGGCTTCTCGGTTCTAGATATTTCTGGGATTGGAGACTGTTTGTAGTGGGGAG  ACTCCAGCTCCGGCAGCCAGTTCGGGAGCGGCAAAGTAAAATGGACAGCGACAG  ACAGACGTTCCAGCCACCTCTCCGCCCGGGAGACTCTGGAGCTGCTTTCAGG  CCAACTCCAGTTTCCAGCTGGAGCTTCTGAACGCGCTGGACTGGCAGAGCCCA  GGGAGCGCCTGAAAGCTGCTCCTCGGAGATACCTTCGCCGAAGCAGTAAGAACT  TCCTGCTTGGGTCTCTGCATTCCCTTCTCCGAAACTTCCAGGAGAAGGGCGGA  AGACCCAGGGGAAGGGGCGAGGCGAATCTTCGCGCTGCTTTTCTCCCTCCC  CCTTCCCGCGCCGGCGCGCAGGCATGGATGTCTCGACTGGTTCACGGCAAC  AACACCACATCACACCAGGCTCCCTTTGAGACCGGCGGCAACACTACTGGTATCT  CCGACGTGACCGTACAGTACCAAGTGATCACCTCTCTGCTGCTGGGCACGCTCAT  CTTCTGCGCGTGCTGGCAATGCGTGCCTGGTGGTGGCCTGCCATCGCTTGGAGCG  CTCCCTCAGAACTGGCCAATTATCTTATTGGCTCTTTGGCGTGCACCGACTCA  TG GTGTCGGTGTGGTGTCTGCCATGGCCGCGCTGTATCAGGTGCTCAACAAGTG  GACACTGGGCCAGGTAACCTGCGACCT GTTCATCGCCCTCGACGTGCTGTGCTG  CACTCATCATCTTACCTGTGCGCCATCGCGTGCAGAGTACTGGGCCATC  ACGGACCCATCGACTACGTGAACAAGAGGACGCCCCGGCGCCGCTGCGCTC  ATCTCGCTCACTTGGCTTATTGGCTTCTCATCTCTATCCCGCCATGCTGGGCTG  GCGCACCCCGGAAGACCGCTCGGACCCCGACGCATGCACCATTAGCAAGGATCA  TGGCTACACTATCTATTCCACCTTGGAGCTTTTACATCCCGCTGCTGCTCATGCT  GTTTCTCTATGGGCGCATATTCGAGCTGCGCGCTTCCGACTCCGCAAGACGGTC  AAAAAGGTGGAGAAGACCGGAGCGGACACCCGCCATGGAGCATCTCCCGCCCCG  CAGCCCAAGAAGAGTGTGAATGGAGAGTCCGGGGAGCAGGAACTGGAGGCTGGG  CG TGGAGGCAAGGCTGGGGTGTCTGTGCGCAATGGCGCGTGGAGGCAAG  GTGACGATGGCGCCCGCCCTGGAGGTGATCGAGGTGCACCGAGTGGGCAACTCCA  AAGAGCACTTGCCTCTGCCAGCGAGGCTGGTCTACCCCTTGTGCCCCCGCCT  CTTTGAGAGGAAAAATGAGCGCAACGCCGAGGCGAAGCGCAAGATGGCCCTGG  CCCGAGAGGAGACAGTGAAGACGCTGGGCATCATATGGCCACCTTATCCTCT  CTGCTGGCTGCCCTTCTTATCGTGGCTCTTGTTCGCTTCTGCGAGAGCAGC  TGCCACATGCCACCCCTGTTGGGCGCCATAATCAATTGGCTGGGCTACTCCAATC  TCTGCTTAACCCCGTCAATACGCATACTTCAACAAGGACTTTCAAAAACGCGTTAA  GAAGATCATTAAAGTGAAGTTCTGCCGCCAGTGATGACGAGGAGTAGCCGGCCA  GTCGAGGCTACAGGAT CCGTCCCATTCACTATGCTTCCCC AACCCTAGGGAATC  AACACTTAAGATAATTCGCCACTTCTCCTTTTCTCTGCTCCGCTCACGGCTTGC  AGACCTGGTCCCCTCCCCACTTCTGCTCCACGGCAGGGCCCTTTGTGCAAAGGA  GACCCAGGAGAGGAGCGTTGAGAGCCAGGAAATTCAG AGAGTTTGTGAGAAGC  GACATTGGCTCAGACTTCGCTGTATCATCAGTTTTGATCCCAGTAATTGCCTCTTC  TCTTCTATCTCCTAAATCTTTCGCGTGGATGTTAATGCTTAGTTC AAGGCAGAA  AATCCAAAAATAAATAAAGTGTACACACAGCCGCGCGCCCACTAAGGGCTCCA  CCCCACTCCAACTTCTAGAACTTGGACTTGGACTTGGGCAATTTGCTCCATCTC  TCCCGCCCTGTGGCCCTTGAATATTACCTTTTTTCTCCCCATTTTTATCTTTCTTT  TTTTCAATGCTTCCCTCTCTGCCCTCGCCATCCTTATGCACGAATCTGCTGGTCC  GGAGAGGCGGAAGAGGCTGCTTTTCCCGTGGCAGCGGTGCCCCCGGATTTCC  CGTCTTCTCGAGACTTGAATTAACTCTCTGCTGACAGTGCACAACCCCTATTTC  TTTTTTCTTGGACTCAAAGCAAGTGGCTAGAAGGTATCTTTTAGAGTGGACTTG  TAAGTACAAGGCCGGGCCAGTGGGGGAGAGCAAGGAGGAGGAGGGTGTGCAG  ACCACCTTTGTTATGCTTGCCTTGGTGTGACACTACCAAAAGAACTGACAATCAT  ACAGTGGAGAGGAGCGGACGCTGTTTGTACAGGTAGCTGGCAGGAGTGTGACGACC  TGACATCGCCACTTACTTACTGCGGGAGGCGCCAGCCGGCCGCTGTTTGCCTCT  GGG AAGCTGAGAGGCTGGAATCCGCGCGCCTCCCCAGCCATCTGTGCTCTC  GCAGCGCTAGGCGCTCCCGGCTGCTGACTTACAGGATCTGGTCTTCCCGCC  TACGCTTGGGGCCCTGAAGCGCGGGTAGACACTGAGGTTTTTGCCTTAGC  CAGTGGCGCAAGATGCCGCGAACTCTTGGGATTGGAGAGACCAAGAAGGCTTTA  AAGGGGCGACACGCAGGGGCGGCAAAGAGGAAAGTTCCCCAGGGCGCGCGTG</p>

3350	<pre> CCCAAGGCTCCAGCTGGCTCCCCAGTAAACCTGAAAGAGCAATTTTATCCTTAC GATGTAGAATTTTTCTCCTAATTCACGCTCTTGTCTTTTTGGATCGGGGAATAATT CTGTTTAGCGTGTCCCAACACTCGCTGCATTTGCTTTACAGGACATCCAAGACACA AAG TTAGCAGAACTTTGTTTTCCAAATAGGAATTCGGGCTTTCAATGGAATGCC AGATAGTCCATAGGTTAGCACTATCTGTGACAACAGGCAGATAGTTAAATAGCAGG GTCCTAAAGGACTAGTTAGGAGGTGGTCTTCTGGGGAGGCTGAGTCTTTTATGG GATTAATTGCTCCCTAGCGTGACCATTCTGCTGTACCAAGGGTCTGCGGAAAACCAC CTTTTTGCCCTTTGAATTGTGCGAGCATTCCAGGCTTTCTCTCCTTCCAGTTATTCTTG AAGCCTTGCCACTCCTGCGGAGAACTGGTAAAATCTTGTCTGAGCAGAAAGG GAAGTTATTTAGGTACTCTGGATGTAATTTCCAACATACATGATGGAGATCTAGAGG TTTGTCATTGTTGATCTAGCCTCCAATTTCTTATGAATAATGGTCTGTTTTCCAG AAAATTCACAAAGTAATTGATCCCTACTCTTTTCTCTTTCAGCTGTACCTTTCGAAT GTTTTTCATTTGCTGTTTTGAGAACCGTATTACATTTACAGATTTGCAAAAATTTGCCAGT GAAAAGTTCAATTTGTTTATAATTAAGAAAAGTAAAAGGACAGCTCTGTCAAGTTGAAGC CATTTTATTGTTTGTGACACTGAACAAAGCTTTCCCTTTGGTGTCTGCTTCTGTATTCT AAACTGGAAGTAGACATCATATCCCAGCTAAACAGGGAAAAGTTTTAGAAGTTTGGG AATAGTTTGTCTATGCATGTATAATGCTGAGAAGGGTCTGCGAGTGAAGAAGATAAGA TAGACTTCTCCAGCACAACACTATTACTCATTGATAAATCAGTTTCATTTTGTCTACA TAATCTAAGTAAAGCCATATCAGAAACCAAGTTTTTCTGTATGTTACACTAAATTTTAA GAACAAAGTCTATATTTAAAATAATCCAACCCCAAAATTTGCTCATCCAATTTATGCT TGGCCAGCAAGTTTTACATTAGAAGTTTTGAGACTCCATTATTTGTGCTTTTACA GAATTGTGTGACAATGACTTTTTGGACATTTGTTCTTTCGGCTTTGGAATATTACACA AGAATGGAGAAGGAACATCCAACCTGGAGCATAATTTGCAAGGCAATAGAGAATTTA GAGAAATAAAATAGCTGCATATCTCAAAA </pre>
------	---

Tabela 3: Sequência de nucleotídeos do gene *HTR1A* de *Homo sapiens*, no formato FASTA, e o código de acesso no NCBI

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos do NCBI (2022a).

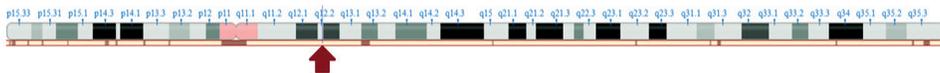


Figura 3: Localização cromossômica do gene *HTR1A* (5q12.3) de *Homo sapiens*, em destaque na seta vertical

Fonte: Adaptado de NCBI (2022a).

A sequência de 422 aminoácidos (Tabela 4) do receptor HTR1A de *Homo sapiens* foi obtida no formato FASTA a partir dos bancos de dados NCBI e Uniprot, com os respectivos códigos de acesso, NP\_000515.2 e P08908.

Códigos de acesso	Nome	Sequência de aminoácidos no formato FASTA
<p><b>NCBI:</b> NP_000515.2</p> <p><b>UniProt:</b> P08908</p>	<p>Receptor 1A da 5-hidroxitriptamina 1A</p>	<pre> &gt;NP_000515.2 5-hydroxytryptamine receptor 1A [Homo sapiens] MDVLSPGQGNNTTSPPAFETGGNTTGISDVTV SYQV ITSLLLGTLIFCAVLGNACVVAIALERSLQNVANYLIGSL AVTDLMVSVLVLPMAALYQVLNKWTLGQVTCDFIAD VLCCTSSILHLCAIALDRYWAITDPIDYVNRKTPRRAAA LISLTLWLGFLISIPMLGWRTPEDRSDPDACTISKDGH YTIYSTFGAFYIPLLLMLVLYGRIFRAARFRIRKTVKKVE KTGADTRHGASPAQPQKKSVMGESGRNWRLLGVESK AGGALCANGAVRQDDGAALEVIEVHRVGNSSKEHLPL PSEAGPTPCAPASFERKNERNAEAKRKMALAREKTV KTLGIIMGTFILCWLPPFFIVALVLPFCESSCHMPTLLGAI INWLGYSNLLNPVIYAYFNKDFQNAFKKIIKCKFCRQ </pre>

Tabela 4: Sequência de aminoácidos do receptor HTR1A de *Homo sapiens*, no formato FASTA, e o código de acesso no NCBI e Uniprot

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos do NCBI (2022a) e Uniprot (2022a).

A sequência primária do HTR1A foi analisada no *ProtParam* (Tabela 5), revelando prevalência de leucina (11,4%) e alanina (9,7%). No *PsiPred*, a predição de estrutura secundária foi adquirida por meio da sequência FASTA de aminoácidos do HTR1A, sendo 16 alfa-hélice, uma conformação-beta e 16 dobra-beta em arranjos (Figura 4A), os quais estruturam a molécula tridimensional obtida no AlphaFold por predição (Figura 4B). Alguns aminoácidos auxiliam na formação de estruturas do tipo alfa-hélice, como a alanina, na qual se encontra em uma frequência elevada. No entanto, dependendo do sentido em que está voltada a alfa-hélice (direita ou esquerda) e a sequência de aminoácidos que a compõem, estes fatores interferem na sua estabilidade (Cox; Nelson, 2019).

Outros aminoácidos têm menor propensão em formar alfa-hélice, como a glicina (7,1%) que tem uma maior flexibilidade conformacional e, a prolina (5,9%), por ter um átomo N que faz parte de um anel rígido impossibilitando a ligação N-C $\alpha$  gire e, dessa forma, ocorrendo com maior frequência em curvas  $\beta$  (dobra-beta). A posição de um aminoácido em relação a seus vizinhos também interferem na formação de alfa-hélice, como por exemplo, em grandes sequências de resíduos de glutamato (3,6%) que, por serem carregados negativamente, impedem esta formação (Cox; Nelson, 2019).

A arginina (5,5%) e a lisina (5,0%) possuem grupos R carregados positivamente e também se repelem dificultando a formação de alfa-hélice. Outros aminoácidos como treonina (6,2%), serina (6,4%) asparagina (4,5%) e a cisteína (3,3%), também causam desestabilidade em alfa-hélice, se estiverem próximas (Cox; Nelson, 2019). Nesse viés, tais fatores poderiam explicar a presença elevada de alfa-hélice e dobra-beta na estrutura secundária do HTR1A.

Nome do aminoácido	Sigla	Frequência (%)
Leucina	Leu (L)	48 (11,4)
Alanina	Ala(A)	41 (9,7)
Glicina	Gly (G)	30 (7,1)
Isoleucina	Ile (I)	29 (6,9)
Valina	Val (V)	29 (6,9)
Serina	Ser (S)	27 (6,4)
Treonina	Thr (T)	26 (6,2)
Prolina	Pro (P)	25 (5,9)
Arginina	Arg (R)	23 (5,5)
Lisina	Lys (K)	21 (5,0)
Asparagina	Asn (N)	19 (4,5)
Fenilalanina	Phe (F)	17 (4,0)
Aspartato	Asp (D)	16 (3,8)
Glutamato	Glu (E)	15 (3,6)
Cisteína	Cys (C)	14 (3,3)

Tirosina	Tyr (Y)	12 (2,8)
Ácido Aspártico	Gln (Q)	9 (2,1)
Metionina	Met (M)	8 (1,9)
Triptofano	Trp (W)	7 (1,7)
Histidina	His (H)	6 (1,4)
Pirrolisina	Pyl (O)	0 (0,0)
Selenocisteína	Sec (U)	0 (0,0)

Tabela 6: Aminoácidos que compõem a estrutura primária do HTR1A de *Homo sapiens*, com suas siglas correspondentes e frequência

Fonte: ProtParam (2023a).

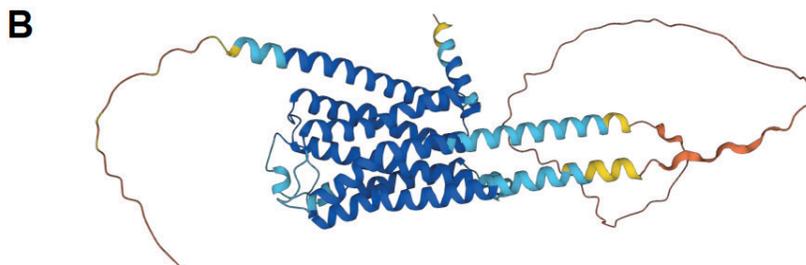
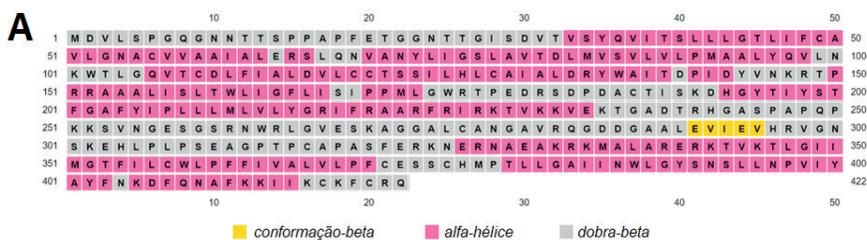


Figura 4: Predição da estrutura secundária (A) e tridimensional (B) do HTR1A de *Homo sapiens*

Fonte: A- Adaptada de PsiPred a partir da análise da sequência de aminoácidos no formato FASTA. B- AlphaFold (2023).

O HTR1B possui papel importante na produção e liberação de 5-HT, e suas variantes polimórficas estão relacionadas à distúrbios mentais e comportamentais. Sua expressão foi descrita em regiões do córtex cerebral, amígdala, hipocampo, e pode atuar como autoreceptor e heteroreceptor serotoninérgico (Souza, 2021), bem como o HTR1A (Barnes; Sharp, 1999; Hensler, 2006). Apesar de possuírem estas características funcionais semelhantes, a comparação da sequência de aminoácidos dos receptores HTR1A (NP\_000515.2) e HTR1B (NP\_000854.1) de *Homo sapiens* revelou apenas 39,56% de identidade, com *e-value*  $8e-105$

Tais resultados também poderiam ser justificados pela diferença quantitativa de nucleotídeos e aminoácidos, uma vez que HTR1B possui 2.568 nucleotídeos e 390 aminoácidos (NCBI 3350) e o HTR1A possui 4.571 e 422 respectivamente (NCBI, 2022). Dessa forma, mesmo que a expressão dos dois genes estejam localizados em regiões cerebrais semelhantes, atuarem como autoreceptores e heterorreceptores e, serem da mesma família de receptores serotoninérgicos (HTR1), ambos possuem características genéticas distintas.

#### 4. Localização de HTR1A em diferentes tecidos e órgãos

A maior densidade de neurônios serotoninérgicos situam-se nos núcleos da rafe, cujos axônios são direcionados praticamente para todo o cérebro, com ênfase ao hipocampo (Berumen *et al*, 2012). Sítios de ligação do receptor HTR1A se encontram em regiões límbicas do cérebro, como hipocampo, septo e áreas corticais, além dos núcleos dorsal e mediano da rafe, em neurônios pré-sinápticos (níveis somato dendríticos) e pós-sinápticos (região prosencefálica) (Barnes; Sharp, 1999). Nesse sentido, acessando o banco de dados *The Human Proteins Atlas* foi possível obter a expressão de RNAm de *HTR1A*, sendo majoritária no cérebro, prevalecendo no mesencéfalo, formação do hipocampo, córtex cerebral, ponte, gânglios basais, bulbo e amígdala (Figura 5).

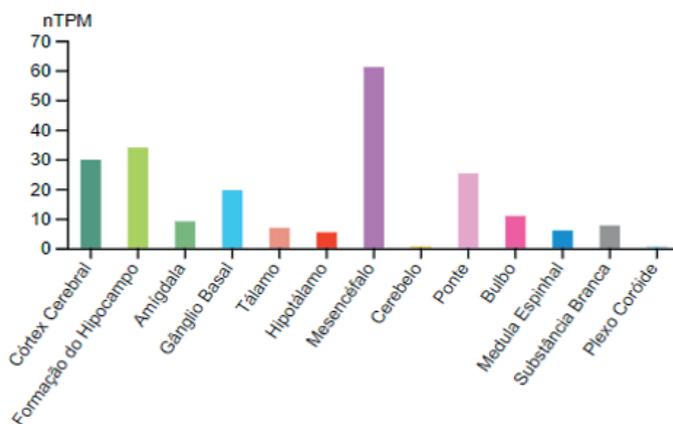


Figura 5: Expressão de RNA de *HTR1A* de *Homo sapiens* em regiões do SNC em nTPM (*number of transcripts per million*)

Fonte: Adaptado de *The Human Proteins Atlas* (2023a).

Ademais, elevada expressão da proteína foi observada no cerebelo e em outras áreas do organismo, como duodeno, intestino delgado, cólon, reto e rim. Em níveis medianos, o HTR1A se expressa no córtex cerebral, glândula adrenal, estômago, fígado, músculo cardíaco e músculo esquelético, e em níveis baixos na região do caudado (Figura 6).

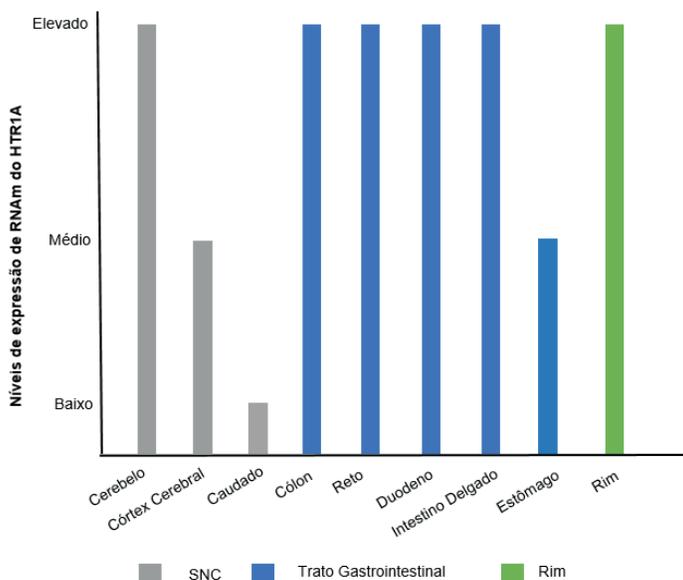


Figura 6: Níveis de expressão da proteína HTR1A de *Homo sapiens* em diferentes regiões do organismo

Fonte: Adaptado de *The Human Proteins Atlas* (2022a)

Em 1959 por meio de um experimento *in vivo* e administração de doses de 5-HT no lúmen intestinal, os efeitos em relação aos movimentos peristálticos foram investigados esgotando os estoques de 5-HT através do uso de um alcalóide denominado reserpina. Apesar da aplicação da 5-HT, não houve mudanças significativas nos movimentos peristálticos, mesmo gerando aumento na motilidade intestinal (Bulbring *et al*, 1959).

Já que a maior parte da 5-HT encontra-se em níveis periféricos, sobretudo no intestino, é possível que esteja relacionada com a constipação e a doença celíaca (Camilleri, 2009), uma inflamação crônica que afeta a disponibilidade de 5-HT no intestino e provoca vários sintomas, incluindo a diarreia (Coleman *et al*, 2006). Sjölund *et al*, (1982) relataram que pacientes celíacos possuíam elevado número de células enterocromafins e alta concentração de 5-HT na mucosa intestinal. A 5-HT pode ser produzida por estas células, mas também por outros diferentes tipos celulares.

Indivíduos celíacos têm maior liberação de 5-HT do que os saudáveis após refeição e os níveis plasmáticos de pico pós-prandial da 5-HT possuem relação com os sintomas dispépticos. Anormalidades na mucosa intestinal em pacientes celíacos e má absorção em parte do intestino delgado poderiam relacionar-se com a liberação de 5-HT. A redução tecidual do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), resultado da degradação da 5-HT pela MAO duodenal, indicaria que a absorção da 5-HT pela mucosa e seu metabolismo intracelular estariam afetados, podendo haver distorção na funcionalidade do transportador

de recaptação de 5-HT (Coleman *et al*, 2006). Evidências mostram a relação da serotonina e seus efeitos nessa região, o que poderia explicar os níveis elevados da expressão da proteína HTR1A em regiões do trato gastrointestinal.

Em pacientes com síndrome do intestino irritável foi investigada a intensidade da imunorreatividade da 5-HT e seu transportador (SERT). Por meio de exames de colonoscopia, histopatologia e imuno-histoquímica, biópsias e imagens do cólon, reto e íleo revelaram diminuição da imunorreatividade do SERT em células do epitélio intestinal nos pacientes com a síndrome, indicando redução do transportador e alta disponibilidade de 5-HT na mucosa intestinal. Tal ocorrência pode ser um dos quesitos que acarreta em sintomas como diarreia ou constipação, além do uso de inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRS) (El-Salhy *et al*, 2013).

Outrossim, o metabolismo do TRP pelas vias de quinurenina (responsável pela degradação do aminoácido) e da serotonina (produção através do TRP) pode estar associado a cânceres de cólon e reto. O catabolismo de TRP por estas vias limita a resposta imune aguda em tecidos expostos ao estresse crônico mediado por inflamações e promove resposta imune antitumoral. Pessoas com síndrome do intestino irritável que possuem inflamação no órgão têm mais chance de desenvolver tumores e menores níveis de TRP. Este último também é evidenciado em casos de câncer colorretal, no entanto, é mais evidente quando há adenomas. Baixa concentração de 5-HTP também é evidenciada (Crotti *et al*, 2017).

Em relação à função renal, sabemos que os rins exercem várias funções e dentre elas, atuam filtrando e removendo substâncias do plasma, ou seja, depuram o filtrado, excretando pela urina e devolvendo ao sangue o que for necessário ao organismo. Os rins atuam em diversas funções homeostáticas, como na regulação da pressão arterial por meio da excreção de quantidades diferenciadas de água e sódio, e na secreção de hormônios e fatores ou substâncias vasoativas (como a renina) formando produtos vasoativos, a curto prazo. Além disso, estão relacionados com a produção de eritrócitos, no equilíbrio hídrico e eletrolítico, além da secreção, metabolismo e excreção de hormônios (Guyton; Hall, 2021).

No rim, a serotonina é produzida no túbulo contorcido proximal (TCP) do néfron por meio de seu substrato. Berndt *et al*. (2001) revelaram maiores e menores concentrações de 5-HT no líquido intersticial renal e na urina, respectivamente, indicando que a 5-HT é liberada por meio da membrana basolateral do órgão. Com relação à disfunções nos rins, níveis baixos de 5-HT foram encontrados em amostras de sangue de pacientes com diabetes *mellitus* tipo II que apresentavam insuficiência renal moderada ou grave. Tal resultado deve-se à redução da produção de 5-HT em células enterocromafins em decorrência do avanço do diabetes, além da circulação intestinal prejudicada destas células (Hara *et al*, 2011).

## 5. HTR1A na sinapse serotoninérgica

Mapas interligados obtidos a partir do KEGG permitiram a visualização das vias metabólicas em que o HTR1A participa, como a via de sinalização AMPc, interação ligante-receptor neuroativo, transdução do paladar e sinapse serotoninérgica. Nesta última via, após a produção de 5-HT a partir do 5-HTP pela ação da enzima DDC, a 5-HT é liberada na fenda sináptica pelo transportador de amina vesicular (VMAT) por exocitose, podendo atuar em seus receptores pré- e pós-sinápticos (Kegg, 2022). A liberação vesicular de 5-HT pode acontecer em nível somático (Colgan *et al*, 2009) por meio de dendritos (Colgan *et al*, 2012) e axônios (Bruns *et al*, 2000).

O transportador de serotonina altamente seletivo (SERT) se localiza na membrana pré-sináptica e é conhecido também como 5-HTT, responsável por remover a 5-HT da fenda sináptica (Mohammad-zadeh *et al*, 2008). Como já mencionado, a diminuição da imunorreatividade deste transportador no intestino, está relacionada à síndrome do intestino irritável (El-Salhy *et al*, 2013). Após parte da 5-HT ser recaptada por meio do transportador SERT, ela é degradada pela MAO-A, finalizando no ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), o qual é eliminado através da urina e pode ser utilizado como marcador geral para indivíduos que apresentam neoplasias neuroendócrinas (Wedin *et al*, 2021).

A ativação de HTR1A pode ocorrer devido a ação de agonistas e níveis elevados de 5-HT na fenda sináptica por meio de ISRS, levando à redução do disparo neuronal (Adell *et al*, 2005). Esta redução, bem como a inibição de canais de íons cálcio, ocorre também mediante a abertura de canais de potássio sensíveis à proteína G (GIRK - *G protein-coupled inwardly rectifying potassium*) (Bockaert *et al*, 2006) que atuam na manutenção do potencial de membrana em repouso em células neuronais, além de conduzir íons de potássio para o meio intracelular e extracelular (Zhao *et al*, 2021). Nesse sentido, a interação da subunidade G $\beta$  ao GIRK, pode torná-lo mais permeável aos íons, liberando-os para o meio extracelular, provocando hiperpolarização (potencial de membrana mais negativo) do neurônio pós-sináptico (Figura 7).

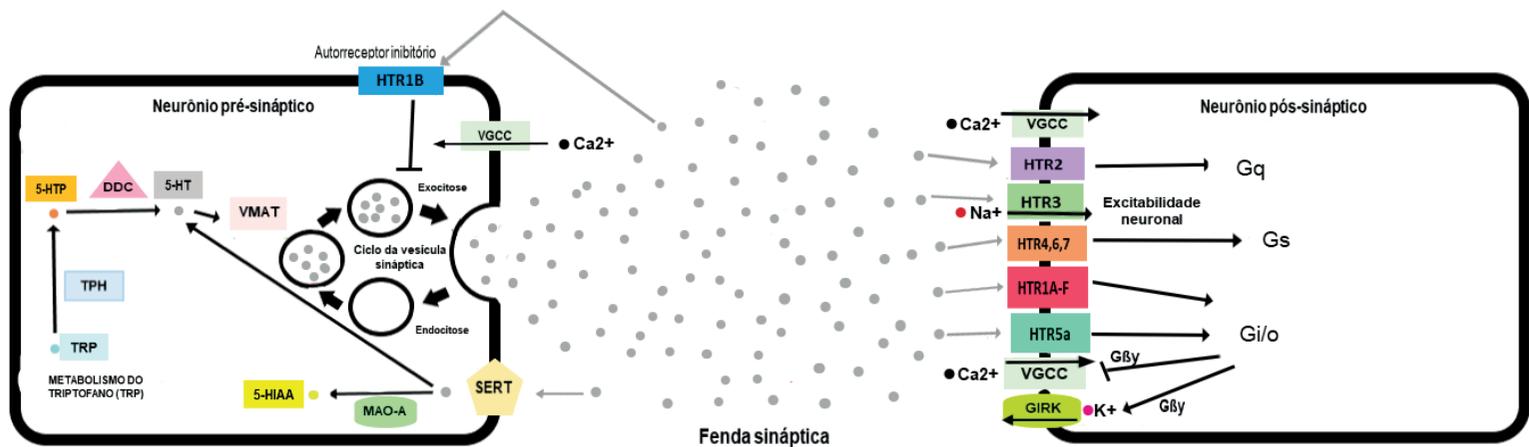


Figura 7: Participação do HTR1A na via da sinapse serotoninérgica. DDC, aromático-L-aminoácido;TPH, triptofano hidroxilase; TRP, triptofano; VMAT, transportador de amina vesicular; 5-HT, serotonina; 5-HTP, 5-hidroxitriptofano; 5-HIAA, 5-hidroxi-indolacético; MAO-A, monoamina oxidase-A; SERT, família de transportadores de soluto 6 (transportador de serotonina); GIRK, canais de potássio acoplados à proteína G; Ca<sup>2+</sup>, íon cálcio; Na<sup>+</sup>, íon sódio; VGCC, canal de cálcio dependente de voltagem P/Q tipo alfa-1A; Gq, proteína de ligação ao nucleotídeo guanina G(q) subunidade alfa; Gs, proteína G(s) de ligação ao nucleotídeo guanina subunidade alfa; Gi/o, subunidade alfa da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina G(i).

Fonte: Adaptado de KEGG (2023a).

## 6. Doenças e fármacos relacionados ao receptor HTR1A

A 5-HT está relacionada à ansiedade e a outros comportamentos, funções fisiológicas e transtornos (Bell *et al*, 2001; Berger *et al*, 2009; Lucki, 1998). No Dsm-5 (2014), vários transtornos são descritos e relacionados ao transtorno de ansiedade, dentre eles: Transtorno de Ansiedade de Separação, Mutismo Seletivo, Fobia Específica, Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social), Transtorno de Pânico, Agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância/Medicamento e Transtorno de Ansiedade Devido a Outra Condição Médica.

Apesar de alguns estudos demonstrarem associação entre o HTR1A e o transtorno de ansiedade (Baas; Heitland, 2015; Bruss *et al*, 2005; Fakra *et al*, 2009; Huang *et al*, 2004;), este receptor serotoninérgico também pode estar associado a outros distúrbios/ patologias. Por meio do *PubChem*, verificou-se associação entre o receptor HTR1A com algumas doenças genéticas, além do Transtorno de Ansiedade, como: Transtorno de Compulsão Alimentar, Transtorno Bipolar e de Humor, Esquizofrenia, Transtorno de Desenvolvimento Intelectual, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Insônia, Depressão, Disfunção Sexual e Ejaculatória, dentre outras.

Tanto os neurônios serotoninérgicos, quanto os não serotoninérgicos, podem responder aos fármacos que ativam o HTR1A, o qual pode atuar como autoreceptor ou heteroreceptor (Hensler, 2006). Os ISRS, por exemplo, alteram funções do SERT impedindo a recaptação da 5-HT, além de ativar ou bloquear receptores de 5-HT pós-sinápticos (David *et al*, 2016). A partir de análise no *DrugBank* e o *Reactome* levantou-se drogas que interagem com o HTR1A, como apomorfina, sumatriptano, buspirona e aripiprazol que atuam como agonistas, e pindolol e risperidona que agem como antagonistas.

O antagonista pindolol pode acarretar em bloqueio do receptor (Lemonde *et al*, 2004) e, em combinação com os ISRS, provoca dessensibilização dos autoreceptores pré-sinápticos (Le François *et al*, 2008). Alguns autores relataram a buspirona como agonista, podendo ser eficaz no tratamento de ansiedade (Hensler, 2006; Kagamiishi *et al*, 2003), enquanto Blackburn & Jones (2001) descrevem o mesmo fármaco como agonista parcial ansiolítico no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada. Por outro lado, a risperidona pode ser usada no tratamento alternativo de transtornos de ansiedade, não havendo resposta dos fármacos usados em primeira linha (Baldwin; Tyrer, 2006).

## 7. Polimorfismos do receptor HTR1A e relação com a ansiedade

O polimorfismo denominado C(-1019)G, situado na região promotora do gene *HTR1A* foi identificado por Comings & Wu (1999) e observaram que o homocigoto G/G é duas vezes mais frequente em pacientes deprimidos e quatro vezes mais em pacientes suicidas. Este polimorfismo se encontra em um palíndromo imperfeito, podendo afetar a

expressão do *HTR1A*. Na sequência em que se encontra o polimorfismo há um TTCG invertido e esta inversão de C para G se relaciona em uma destruição do fator transcricional NUDR, uma proteína nuclear relacionada a DEAF-1, do inglês *nuclear deformed epidermal autoregulatory factor-1* (Lemonde *et al*, 2003).

Segundo Lemonde (2004), a variante do *HTR1A* contém sítios discretos de ligação ao DNA para pelo menos dois repressores, o NUDR/DEAF-1 e Hes5 (*Hairy/enhancer-of-split-5*). As proteínas NUDR e Hes5 possuem ação repressora, porém as duas possuem maior afinidade pelo alelo C, principalmente a NUDR, em comparação com o alelo G, já que Hes5 teve atividade reduzida para este alelo. A fim de esclarecer a relação entre NUDR para com o alelo C, foi evidenciado que a expressão deste fator transcricional está presente no mesencéfalo, em regiões da rafe, onde estaria associado ao palíndromo do gene do receptor HTR1A (Lemonde *et al*, 2003).

As regiões do hipocampo que contém HTR1A, também possuem expressão de NUDR, indicando que este fator tem associação na regulação da expressão do receptor serotoninérgico. Além disso, NUDR também é expresso na maior parte das células do núcleo dorsal da rafe. Sugere-se que o alelo G da variante reduz a repressão no gene do receptor, alterando níveis de autoreceptores e inibindo a atividade neuronal do núcleo da rafe, bem como a atividade dos fatores de transcrição NUDR/DEAF-1 e Hes5 para com o receptor serotoninérgico; ou seja, o alelo G impede a ligação com estes fatores repressores levando à redução de 5-HT e alta expressão de autoreceptores (Lemonde *et al*, 2003).

Ainda, a região palindrômica onde se encontra o polimorfismo C(-1019) do *HTR1A* é reconhecida pelos fatores transcricionais NUDR/DEAF-1 e Hes5. O DEAF-1 reprime o alelo C, mas na presença do alelo G, esta repressão não ocorre. A repressão por DEAF-1 em receptores com a variante, resulta em redução da transcrição do receptor em regiões pós-sinápticas. Nos neurônios pré-sinápticos dos núcleos da rafe, a repressão causa aumento da expressão do receptor diminuindo o disparo de neurônios serotoninérgicos. Ademais, a variante torna a proteína transcricional Hes5 sensível para a repressão no *HTR1A* (Lemonde *et al*, 2003; Lemonde *et al*, 2008).

Lemonde e colaboradores (2004) evidenciaram que o alelo G pode influenciar em respostas antidepressiva e anti-ansiedade, através do tratamento com fármacos agonistas do receptor. Por outro lado, Strobel *et al.* (2003) indicou possível associação do polimorfismo C(-1019) com neuroticismo de ansiedade-traço e depressão. Segundo o autor, os portadores do alelo G exibem pontuações mais altas de neuroticismo, reforçando que este achado pode associar-se com a depressão e a ansiedade. Tal evidência corrobora com os dados de associação do alelo G com a depressão maior revelados por Lemonde *et al.* (2003).

Efeitos do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* na reatividade da amígdala e ansiedade foram também relatados, já que este órgão está relacionado ao sistema emocional cerebral. Sendo assim, sua alteração funcional pode associar-se à ansiedade e também a outros

distúrbios, como a depressão (Fakra *et al.*, 2009). Através da genotipagem, diferenças foram observadas entre indivíduos portadores do genótipo C/C comparados com os portadores de C/G, mas não nos indivíduos C/G comparados com os G/G. A diminuição na reatividade da amígdala poderia estar associada ao alelo G, ou seja, os genótipos C/G e G/G estariam relacionados ao efeito em comparação com o genótipo C/C. A reatividade da amígdala poderia então contribuir para a ansiedade-traço em indivíduos que apresentam a variante polimórfica C(-1019)G (Fakra *et al.*, 2009).

Molina *et al.* (2010) avaliaram o polimorfismo C(-1019)G na região promotora do *HTR1A* e evidenciaram que os indivíduos que apresentavam esta variante eram mais suscetíveis a apresentarem transtorno de ansiedade generalizada e alto risco de desenvolver depressão maior independente do sexo, idade e histórico clínico de distúrbios. Apesar dos resultados significativos, mais estudos precisam ser realizados para investigar a associação entre esses dois distúrbios isoladamente e o polimorfismo.

Outrossim, a relação do polimorfismo C(-1019)G (rs6295) em processos cognitivos e ansiedade também foi mostrada, evidenciando que esta variação polimórfica do *HTR1A* pode influenciar no controle cognitivo e, dessa forma, no desempenho comportamental, conferindo aos portadores uma maior precisão na cognição, dependendo da informação de contexto apresentada a eles (Beste *et al.*, 2011). Os portadores deste polimorfismo apresentam riscos em desenvolver transtorno de ansiedade generalizada (Molina *et al.*, 2010), mas também benefícios no controle cognitivo (Beste *et al.*, 2011).

Estudo da associação entre o polimorfismo C(-1019)G e transtornos de pânico revelou uma tendência de indivíduos com genótipo G/G apresentarem o transtorno de pânico e agorafobia, apesar de não ser um fator de risco importante, mas indicativo de que sua presença pode contribuir para a patogênese (Rothe *et al.*, 2004).

Na população coreana, mesmo com um tamanho amostral insuficiente, investigando a relação do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* e o transtorno de pânico, encontrou-se diferença na gravidade dos sintomas dos indivíduos que apresentam os genótipos C/C, C/G e G/G e o transtorno sem o acompanhamento da agorafobia, mas não detectaram associação significativa entre a variante polimórfica e o transtorno de pânico, acompanhado ou não de agorafobia, mesmo no grupo controle (Choi *et al.*, 2010).

Em contraponto, considerando que o *HTR1A* atua como receptor inibitório influenciando na ansiedade, Richardson-Jones *et al.* (2010) identificaram que a variação C(-1019)G se relaciona com transtornos de pânico com agorafobia, associados à ansiedade, e os genótipos C/C, C/G e G/G mostraram diferenças comportamentais. Isso é, indivíduos com o genótipo C/C tiveram um aumento na ansiedade antes da fuga, já os com C/G não diferiram dos portadores C/C, e aqueles com G/G tiveram maior frequência em comportamentos de fuga, sendo os comportamentos relacionados à ansiedade (Straube *et al.*, 2014).

A interação entre o polimorfismo C(-1019)G, a enzima catecol-O-metiltransferase e o sistema noradrenérgico também foi investigada em indivíduos diagnosticados com transtorno de pânico (Freitag *et al*, 2006). Outrossim, Huang *et al.* (2004) estudaram a alta expressão do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* em regiões do córtex pré-frontal (*post-mortem*) e em transtornos de ansiedade e outros distúrbios/patologias, indicando diferença significativa na frequência da variante em indivíduos com histórico clínico e associação entre ataque de pânico e a frequência da variação alélica do polimorfismo, podendo influenciar na expressão do receptor HTR1A e no desenvolvimento de ansiedade.

Baas & Heitland (2015) analisaram a associação entre a resposta contextual ao medo com a ansiedade-traço e a variante C(-1019)G em indivíduos com descendência caucasiana e ascendência asiática. Os autores relataram que o aprendizado de sinais, a ansiedade-traço e a variabilidade genética do *HTR1A* estão envolvidos na regulação da ansiedade contextual.

Indivíduos com epilepsia do lobo temporal foram avaliados quanto a influência do C(-1019)G do *HTR1A* e os polimorfismos 5-HTTLPR e 5-HTTVNTR no gene *5-HTT*, relacionado ao transporte da 5-HT. Os polimorfismos do gene *5-HTT* podem estar envolvidos na captação reduzida de 5-HT e maior atividade transcricional do 5-HTT. Além disso, o polimorfismo C(-1019) influencia na regulação da expressão do gene *HTR1A*. Ainda neste estudo, pacientes com transtornos de ansiedade apresentaram maior frequência do alelo C, podendo ser um fator de risco independente para o transtorno de ansiedade na epilepsia (Schenkel *et al*, 2012).

Outras duas variantes diferentes do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* foram relatadas por Erdmann *et al.* (1994), sendo elas: Ile28Val, Gly22Ser, Arg219Leu e A50V. Sendo a variante Ile28Val rara, considerou-se improvável ter uma associação com a esquizofrenia, Síndrome de Tourette e o transtorno afetivo bipolar. Investigando consequências farmacológicas acarretadas por este polimorfismo, utilizou-se fármacos agonista (8-OH-DPAT) e antagonista (metiopetina), revelando que a troca de aminoácidos não altera a ligação do receptor com esses fármacos (Bruss *et al*, 1995). Esse resultado confirma que a mutação do gene *5-HT1A* não desempenha papel significativo na predisposição genética para distúrbios neuropsiquiátricos.

Serretti *et al.* (2000) avaliaram a variante Ile28Val, mas o *HTR1A* foi considerado um marcador polimórfico baixo sem associação com transtornos de humor, apesar de Rotondo *et al.* (1996) e Erdmann *et al.* (1994) terem revelado associação entre as variantes Gly22Ser e Ile28Val e as drogas agonistas de *HTR1A*. Isso é, após terem contato com o agonista (8-OH-DPAT), células que expressavam a variante Ile28Val tiveram diminuição na densidade do receptor, em comparação com Gly22Ser, a qual indicou maior resistência à regulação negativa e à dessensibilização do receptor, causados através do tratamento com ISRSs ou agonistas (Rotondo *et al*, 1996).

Uma relação entre a variante Arg219Leu do *HTR1A* com o comprometimento dos processos de transdução de sinal e alteração no acoplamento à proteína G foi observada, podendo os indivíduos portadores desta variante ser suscetíveis ao aumento nos níveis de ansiedade e diminuição dos efeitos de fármacos, como a buspirona, um ansiolítico utilizado para o tratamento de transtornos de ansiedade (Bruss *et al*, 2005). A mudança Arg219Leu está localizada na alça citoplasmática do receptor, uma região envolvida no acoplamento da proteína G (Lam *et al*, 1996).

A variante Ala50Val também foi descrita e se trata de um polimorfismo C para T, resultando em alterações na funcionalidade do receptor, na resposta farmacológica e na fisiologia serotoninérgica, mas sem resposta significativa em relação a 5-HT. Essa variante é raramente encontrada, mas os seus portadores podem apresentar susceptibilidade à ansiedade (Del Tredici *et al*, 2004).

Mekli *et al.* (2011) investigando a associação entre depressão e ansiedade com os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dos genes *HTR1A* e *HTR1B*, mostraram o rs6295 associado ao alelo G, rs749098 associado ao alelo C e rs878567 associado ao alelo T. Ainda, observaram uma associação significativa entre o alelo G e a diminuição de tempo de reconhecimento em relação à identificação de faces de medo e rostos menos tristes em comparação com o alelo C. Além disso, rs6295, rs749098 e rs878567 revelaram associação com ansiedade, principalmente o polimorfismo rs878567. Ademais, os portadores de GG de rs6295 mostraram dificuldade em reconhecer determinadas emoções, com reconhecimento de tempo curto para emoções negativas. Assim, os resultados indicaram associação em termos de susceptibilidade entre os polimorfismo de *HTR1A* e *HTR1B* ao estresse, depressão e ansiedade (Mekli *et al*, 2011).

A partir das revisões bibliográficas foi possível construir a tabela 7, mostrando as associações dos polimorfismos no gene *HTR1A* com o Transtorno de Ansiedade, agorafobia, depressão, estresse e transtorno de pânico.

<b>Polimorfismos</b>	<b>Referências</b>	<b>Transtorno(s) associado(s)</b>
C(-1019)G	Lemonde <i>et al</i> , 2004	Tratamentos antidepressivos e anti-ansiedade.
C(-1019)G	Strobel <i>et al</i> , 2003	Neuroticismo de ansiedade-traço e depressão.
C(-1019)G	Fakra <i>et al</i> , 2009	Reatividade da amígdala e ansiedade-traço.
C(-1019)G	Molina <i>et al</i> , 2010	Susceptibilidade em apresentar transtorno de ansiedade generalizada e alto risco de desenvolver depressão
C(-1019)G	Beste <i>et al</i> , 2011	Controle cognitivo e sensibilidade à ansiedade.
C(-1019)G	Straube <i>et al</i> , 2014	Transtorno de pânico com agorafobia (relacionados à ansiedade).
C(-1019)G	Huang <i>et al</i> , 2004	Desenvolvimento de ansiedade.
C(-1019)G	Freitag <i>et al</i> , 2006	Variantes do sistema noradrenérgico e enzima COMT associado ao transtorno de pânico.
C(-1019)G	Baas; Heitland, 2015	Ansiedade contextual.
C(-1019)G	Choi <i>et al</i> , 2010	Sem interação com transtorno de pânico com ou sem agorafobia.
C(-1019)G	Rothe <i>et al</i> , 2004	Sem associação com o transtorno de pânico, mas possível contribuição para a patogênese da agorafobia.
Arg219Leu	Bruss <i>et al</i> , 2005	Alteração nos níveis de ansiedade e redução nos efeitos de fármacos usados para tratamento de ansiedade.
Ala50Val	Tredici <i>et al</i> , 2004	Ansiedade e outras patologias/distúrbios.
Gly22Ser	Rotondo <i>et al</i> , 1996	Resistência à regulação negativa e à dessensibilização do HTR1A, prejudicando a ação terapêutica de antidepressivos e ansiolíticos.
Ile28Val	Bruss <i>et al</i> , 1995	Sem ação no perfil farmacológico do HTR1A e difícil associação com distúrbios psiquiátricos.
SNPs rs6295; rs749098; rs878567	Mekli <i>et al</i> , 2011	Distúrbios psiquiátricos de depressão e ansiedade, relacionados ao estresse.

Tabela 7: Polimorfismos do *HTR1A* que se associam com transtornos psiquiátricos

Fonte: Os Autores.

## CONCLUSÃO

O HTR1A é um receptor serotoninérgico inibitório que se encontra acoplado à proteína G, especificamente à isoforma Gi. O gene em *Homo sapiens* situa-se na região cromossômica 5q12.3, possui 4571 nucleotídeos e um éxon. A proteína expressa com 422 aminoácidos, tem em sua estrutura secundária 16 alfa-hélices, uma conformação beta e 16 dobras-beta. Seus sítios de ligação ocorrem em regiões límbicas do cérebro, como hipocampo, septo, áreas corticais, núcleos dorsal e mediano da rafe, em neurônios pré-sinápticos (nível somato dendríticos) e pós-sinápticos (região prosencefálica). A expressão majoritária do RNAm é no cérebro, prevalecendo no mesencéfalo, formação do hipocampo, córtex cerebral, ponte, gânglios basais, bulbo e amígdala. Altos níveis protéicos são encontrados em áreas do trato gastrointestinal.

Pelo menos sete polimorfismos já foram descritos para *HTR1A*, sendo eles C(-1019)G, Arg219Leu, Ala50Val, Gly22Ser, SNPs rs6295, rs749098 e rs878567, os quais estão relacionados à ansiedade, seja pelo efeito de fármacos utilizados no tratamento ou pela associação a outras patologias que possuem relação com este transtorno, podendo tornar o indivíduo suscetível a ele. Drogas agonistas e antagonistas, além de ISRS, podem ativar, bloquear ou dessensibilizar autoreceptores e heteroreceptores HTR1A. Este por sua vez, participa de algumas vias metabólicas, como a de sinalização AMPc, interação ligante-receptor neuroativo, transdução do paladar e sinapse serotoninérgica, na qual tem influência no disparo neuronal de 5-HT.

O transtorno de ansiedade é uma das patologias que teve aumento na pandemia por COVID-19 e alta prevalência global. Desta forma, o presente estudo traz subsídios relevantes acerca do HTR1A que foram obtidos por meio de biologia computacional e levantamento da literatura científica especializada, tornando-se um importante embasamento teórico que pode auxiliar na elaboração de estratégias de tratamento, prevenção e diagnóstico preciso, principalmente de forma direcionada a cada variação genotípica. Contudo, mais estudos são necessários para compreensão dos mecanismos de relação do HTR1A e o transtorno de ansiedade.

## AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) pela concessão de bolsa de Iniciação Científica (Edital DIRPE nº6/2022 – PIBIC).

## REFERÊNCIAS

ADELL, A. *et al.* Strategies for producing faster acting antidepressants. **Drug Discovery Today**, v. 10, n. 8, p. 578-585, apr. 2005. DOI:10.1016/S1359-6446(05)03398-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837601/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ALPHAFOLD. Protein Structure Database. 5-hydroxytryptamine receptor 1A, AF-P08908-F1, 2023. Disponível em: <https://alphafold.ebi.ac.uk/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

BAAS, J. M. P.; HEITLAND, I. The impact of cue learning, trait anxiety and genetic variation in the serotonin 1A receptor on contextual fear. **International Journal of Psychophysiology**, 3. ed, v. 98, p. 506-514, dec. 2015. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2014.10.016. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448266/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BARNES, N. M.; HALES, T. G.; LUMMIS, S. C. R.; PETERS, J. A. The 5-HT<sub>3</sub> receptor-the relationship between structure and function. **Neuropharmacology**, 1. ed, v.56, p. 273–284, jan. 2009. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761359/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BARNES, N. M.; SHARP, T.; 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**. 8. ed, v. 38, p.1083–1152, aug. 1999. DOI:10.1016/S0028-3908(99)00010-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10462127/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BELL, C.; ABRAMS J.; NUTT D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. **The British Journal of Psychiatry**, 5. ed, v. 178, p. 399-405, may. 2001. DOI: 10.1192/bjp.178.5.399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331552/>. Acesso em 20 jan. 2023.

BERGER M.; GRAY J. A.; ROTH B. L. The expanded biology of serotonin. **Annual Review of Medicine**. v. 60,p. 355-366, mar. 2009. DOI: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19630576/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

BERNDT, T. J.; LIANG, M.; TYCE, G. M.; KNOX, F. G.; Intrarenal serotonin, dopamine, and phosphate handling in remnant kidneys. **Kidney International**. 2. ed, v. 59, p. 625-630, feb. 2001. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.059002625.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11168943/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BERUMEN, L. C.; RODRÍGUEZ, A.; MILEDI, R.; GARCÍA-ALCOCER, G. Serotonin receptors in hippocampus. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1-15, dec. 2011. DOI: 10.1100/2012/823493. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22629209/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

BESTE, C. *et al.* The functional 5-HT<sub>1A</sub> receptor polymorphism affects response inhibition processes in a context-dependent manner. **Neuropsychologia**. 9. ed, v. 49, p. 2664-2672, july. 2011. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645534/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BOCKAERT, J. *et al.* Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. **Cell and Tissue Research**. v. 326, p. 553-572, aug. 2006. DOI: 10.1007/s00441-006-0286-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896947/>. Acesso em: 15 fev. 2023.

BRUNS, D.; RIEDEL, D.; KLINGAUF, J.; JAHN, R. Quantal Release of Serotonin. **Neuron**. 1. ed, v. 28, p. 205-220, oct. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00097-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00097-0). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11086995/>. Acesso em: 8 fev. 2023.

BRÜSS, M. *et al.* Binding properties of the naturally occurring human 5-HT<sub>1A</sub> receptor variant with the Ile28Val substitution in the extracellular domain. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. v. 352, p. 455-458, may. 1995. DOI:10.1007/BF00172786. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532077/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BRÜSS, M.; KOSTANIAN, A.; BÖNISCH, H.; GÖTHERT, M. The naturally occurring Arg219Leu variant of the human 5-HT1A receptor: impairment of signal transduction. **Pharmacogenet Genomics**, v. 15, p. 257-264, apr. 2005. DOI:10.1097/01213011-200504000-00009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864118/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BULBRING, E.; CREMA, A. The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan and reserpine on intestinal peristalsis in anaesthetized guinea-pigs. **The Journal of Physiology**, v. 146, p. 29-53, july.1959. DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006176. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356888/>. Acesso em: 31 jul. 2023.

CAMILLERI M. Serotonin in the gastrointestinal tract. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, p. 53-59, feb. 2009. DOI: 10.1097/med.0b013e32831e9c8e. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19115522/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

CHOI, W. S.; LEE, B. H.; YANG, J. C.; KIM, Y. K. Association Study between 5-HT1A Receptor Gene C(-1019)G Polymorphism and Panic Disorder in a Korean Population. **Psychiatry Investigation**, v. 7, p. 141-146, jan. 2010. DOI:10.4306/pi.2010.7.2.141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20577624/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

COLEMAN, N. S. *et al.* Abnormalities of serotonin metabolism and their relation to symptoms in untreated celiac disease. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, 7. ed, v. 4, p. 874-881, june. 2006. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.04.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797248/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

COLGAN, L. A.; CAVOLO, S. L.; COMMONS, K. G.; LEVITAN, E. S. Action potential-independent and pharmacologically unique vesicular serotonin release from dendrites. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, p. 15737-15746, nov. 2012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0020-12.2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505755/>. Acesso em: 17 jan. 2023.

COLGAN, L. A.; PUTZIER, I.; LEVITAN, E. S.; Activity-dependent vesicular monoamine transporter-mediated depletion of the nucleus supports somatic release by serotonin neurons. **The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, p. 15878–15887, dec. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4210-09.2009>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016104/>. Acesso em: 17 jan. 2023.

COLLINGRIDGE, G. L.; OLSEN, R. W.; PETERS, J.; SPEDDING, M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. **Neuropharmacology**, v. 56, p. 2–5, jan. 2009. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.063. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655795/>. Acesso em: 12 nov. 2022.

CROTTI, S. *et al.* Tryptophan metabolism along the kynurenine and serotonin pathways reveals substantial differences in colon and rectal cancer. **Metabolomics**, v. 13, p. 1-9, oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-017-1288-6>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/320703398\\_Tryptophan\\_metabolism\\_along\\_the\\_kynurenine\\_and\\_serotonin\\_pathways\\_reveals\\_substantial\\_differences\\_in\\_colon\\_and\\_rectal\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/320703398_Tryptophan_metabolism_along_the_kynurenine_and_serotonin_pathways_reveals_substantial_differences_in_colon_and_rectal_cancer). Acesso em: 25 jun. 2023.

DAVID, D. J.; GARDIER, A. M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. **L'Encéphale**, 3. ed, v. 42, p. 255-263, june. 2016. DOI:10.1016/j.encep.2016.03.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

DEL TREDICI, A.L. *et al.* Pharmacology of polymorphic variants of the human 5-HT1A receptor. **Biochemical Pharmacology**, 3. ed, v. 67, p. 479-490, feb. 2004. DOI:10.1016/j.bcp.2003.09.030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037200/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

DRUGBANK, Online. 5-hydroxytryptamine receptor 1A. Disponível em: [https://go.drugbank.com/bio\\_entities/BE0000291](https://go.drugbank.com/bio_entities/BE0000291). Acesso em: 10 jan. 2023.

DSM-5, Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. **American Psychiatric Association**, 5. ed. Porto Alegre, Artmed, 2014. 1152 p. Disponível em: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 29 maio de 2023.

DÜRK T. *et al.* 5- hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine Productions in LPS-primed human monocytes via stimulation of diferente 5 HTR subtypes. **International Immunology**, 5. ed, v. 17, p. 599-606, may. 2005. DOI:10.1093-intimm/dxh242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802305/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

EL-SALHY, M.; WENDELBO, I.; GUNDERSEN, D. Serotonin and serotonin transporter in the rectum of patients with irritable bowel disease. **Molecular Medicine Reports**, 2. ed, v. 8, n. 2, p. 451-455, june. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2013.1525>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778763/>. Acesso em: 8 ago. 2013.

ERDMANN, J. *et al.* Systematic screening for mutations in the promoter and the coding region of the 5-HT1A gene. **American Journal of Medical Genetics** (Neuropsychiatric Genetics), v. 60, p. 393-399, oct. 1995. DOI:10.1002/ajmg.1320600509. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546152/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

EXPASY, ProtParam tool. Disponível em: <https://web.expasy.org/cgi-bin/protparam/protparam>. Acesso em: 29 nov. 2022.

EXPASY, ScanProsite. Disponível em: <https://prosite.expasy.org/>. Acesso em: 06 dez. 2022.

FAKRA E. *et al.* Effects of HTR1A C(-1019)G on amygdala reactivity and trait anxiety. **Arch Gen Psychiatry**, 1.ed, v. 66, p.33-40, jan. 2009. DOI:10.1001/archpsyc.66.1.33. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736132/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

FREITAG, C.M. *et al.* Interaction of serotonergic and noradrenergic gene variants in panic disorder. **Psychiatric Genetics**, 2.ed, v.16, p. 59-65, jan. 2006. DOI:10.1097/01.ypg.0000199443.69668.b1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538182/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

GUTKNECHT, L. *et al.* Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from Tph2 knockout mice. **European Neuropsychopharmacol**, 4 ed, v. 19, p. 266–282, apr. 2009. DOI:10.1016/j.euroneuro.2008.12.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19181488/>. Acesso em: 15 mar. 2023

HALL, J. E.; HALL, M. E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Guanabara Koogan Ltda, Grupo GEN. 14. ed. Rio de Janeiro, 2021. 1120 p. E-book. ISBN 9788595158696. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

HARA, K.; KIROWATARI, Y.; SHIMURA, Y.; TAKAHASHI, H. Serotonin levels in platelet-poor plasma and whole blood in people with type 2 diabetes with chronic kidney disease. **Research and Clinical Practice**, 2.ed, v. 94, p. 167–171, july. 2011. DOI:10.1016/j.diabres.2011.06.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775011/>. Acesso em 25 nov. 2022

HENSLER, J. G. Serotonergic modulation of the limbic system. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 2. ed, v. 30, p. 203-214, sept. 2006. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157378/>. Acesso em: 31 jul. 2023

HERR, N.; BODE, C.; DUERSCHMIED, D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front. **Frontiers Cardiovascular Medicine***, v. 4, july. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775986/>. Acesso em: 18 mar. 2023

HUANG, Y. Y. *et al.* Human 5-HT<sub>1A</sub> receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. ***International Journal of Neuropsychopharmacology***, 4. ed, v. 7, p. 441-451, dec. 2004. DOI:10.1017/S1461145704004663. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15469667/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

IKOMA, Y. *et al.* Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphé Attenuates Stress-Induced Tachypnea and Tachycardia in Mice. ***Frontiers Physiology***, v. 9, p. 832, july. 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00832. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050449/>. Acesso em: 5 abr. 2023

JACOBS, B. L.; MARTÍN-CORA, F. J.; FORMAL, C. A. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. ***Brain Research Reviews***, 1-3. ed, v. 40, p. 45-52, oct. 2002. DOI: 10.1016/s0165-0173(02)00187-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589905/>. Acesso em: 25 jun. 2023

JONES, B. J.; BLACKBURN, T. P. The medical benefit of 5-HT research. ***Pharmacology Biochemistry and Behavior***, 4. ed, v. 71, p. 555-568, apr. 2002. DOI: 10.1016/s0091-3057(01)00745-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11888547/>. Acesso em: 31 jul. 2023

KAGAMIISHI, Y.; YAMAMOTO, T.; WATANABE, S. Hippocampal serotonergic system is involved in anxiety-like behavior induced by corticotropin-releasing factor. ***Brain Research***, 1-2. ed, v. 991, p. 212-221, nov. 2003. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14575894/>. Acesso em: 31 jul. 2023

KEGG, Table of Contents. Serotonergic synapse-Homo sapiens (human). Disponível em: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04726>. Acesso em: 17 jan. 2023.

KEGG, Table of Contents. Tryptophan Metabolism-Reference pathway. Disponível em: <https://www.genome.jp/pathway/map00380>. Acesso em: 31 jul. 2023.

LAM, S. *et al.* A serotonin receptor gene (5HT<sub>1A</sub>) variant found in a Tourette's syndrome patient. ***Biochemical and Biophysical Research Communications***, 3. ed, v. 219, p.853-858, feb. 1996. DOI:10.1006/bbrc.1996.0322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8645269/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

LE FRANÇOIS, B.; CZESAK, M.; STEUBL, D.; ALBERT, P. R. Transcriptional regulation at a HTR<sub>1A</sub> polymorphism associated with mental illness. ***Neuropharmacology***, 6. ed, v. 55, p. 977-985, nov. 2008. DOI:10.1016/j.neuropharm.2008.06.046. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639564/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

LEMONDE, S. *et al.* Association of the C(-1019)G 5-HT<sub>1A</sub> functional promoter polymorphism with antidepressant response. ***International Journal of Neuropsychopharmacology***, 4. ed, v. 7, p. 501-506, dec. 2004. DOI:10.1017/S1461145704004699. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15447813/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

LEMONDE, S. *et al.* Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. ***The Journal of Neuroscience***, 25. ed, v. 23, p. 8788-8799, sept. 2003. DOI:10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14507979/>. Acesso em: 25 jun. 2023

LUCKI, I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. **Biological Psychiatry**, 3. ed, v. 44, p.151–162, aug. 1998. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00139-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9693387/>. Acesso em 25 jun. 2023

MEKLI, K. *et al.* The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. **European Neuropsychopharmacology**, 1. ed, v. 21, p. 129-139, jan. 2011. DOI:10.1016/j.euroneuro.2010.06.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638825/>. Acesso de 25 jun. 2023

MICHELSSEN, K. A.; PRICKAERTS, J.; STEINBUSCH, H. W. M. The dorsal raphe nucleus and serotonin: implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease. **Progress Brain Research**, v.172, p. 233–264. 2008. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00912-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772036/>. Acesso em 25 jun. 2023

MOHAMMAD-ZADEH, L. F.; MOSES, L.; GWALTNEY-BRANT, S. M. Serotonin: a review. **Jornal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 3. ed, v. 31, p.187-199, june. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>. Acesso em: 25 jun. 2023

MOLINA, E. *et al.* Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety. **Psychiatr Genet**, v. 21, n. 4, p.195-201, dec. 2010. DOI:10.1097/YPG.0b013e3283457a48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512427/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

NCBI, National Center of Biotechnology Information. BLAST Basic Local Alignment Search Tool, 2022. Disponível em: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. Acesso em: 25 out. 2022.

NCBI, National Center of Biotechnology Information. HTR1A 5-hydroxytryptamine receptor 1A [ *Homo sapiens* (human) ], 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3350>. Acesso em: 11 out. 2022.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre-RS: Artmed, Grupo A, 2019. 1312 p. *E-book*. ISBN 9788582715345. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582715345/>. Acesso em: 14 ago. 2023.

OCHIAI, Y. *et al.* Substrate selectivity of monoamine oxidase A, monoamine oxidase B, diamine oxidase, and semicarbazide-sensitive amine oxidase in COS-1 expression systems. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 12. ed, v. 29, p. 2362–2366, dec. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.29.2362>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142964/>. Acesso em: 25 jun. 2023

PSIPRED, UCL Department of Computer Science: Bioinformatics Group. Disponível em: <http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/&uuid=2873b802-2fd0-11ee-8482-00163e100d53>. Acesso em: 10 jan. 2023.

PUBCHEM. HTR1A - 5-hydroxytryptamine receptor 1A (human), 2016. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3350>. Acesso em: 10 jan. 2023.

REACTOME. HTR1A [plasma membrane], R-HSA-390971. Disponível em: <https://reactome.org/>. Acesso em 05 jul. 2023.

RICHARDSON-JONES, J. W. *et al.* 5-HT1A autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. **Neuron**, 1. ed, v. 65 , p. 40-52, jan. 2010. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.12.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152112/>. Acesso em: 25 jun. 2023

ROTHE C. *et al.* Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. **International Journal Neuropsychopharmacology**, 2. ed, v. 7, p. 189-192, june. 2004. DOI:10.1017/S1461145703004061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984628/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ROTONDO, A. *et al.* Agonist-promoted down-regulation and functional desensitization in two naturally occurring variants of the human serotonin1A receptor. **Neuropsychopharmacology**, v.17, n. 1, p. 18-26, july.1997. DOI:10.1016/S0893-133X(97)00021-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194046/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SCHENKEL, L. C. *et al.* Serotonin gene polymorphisms and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, 3. ed, v. 99, p. 260-266, may. 2012. DOI:10.1016/j.eplesyres.2011.12.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2222329/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SERRETTI, A. *et al.* Serotonin-2C and serotonin-1A receptor genes are not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. **American Journal of Medical Genetics: (Neuropsychiatric Genetics)**, 2. ed, v. 96, p. 161-166, oct. 2000. DOI:10.1002/(sici)1096-8628(20000403)96:2<161::aid-ajmg7>3.0.co;2-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893489/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SJÖLUND, K.; ALUMETS, S.; BERG, N-O.; HÅKANSON, R.; SUNDLER, F. Enteropathy of coeliac disease in adults: increased number of enterochromaffin cells the duodenal mucosa. **Gut**, v. 23, p. 42-48, jan.1982. DOI: 10.1136/gut.23.1.42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7056495/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SOUZA, A. B. **Participação do gene *HTR1B* no desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.** Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/32019>. Acesso em: 31 de jul. 2023.

STRAUBE, B. *et al.* The functional -1019C/G HTR1A polymorphism and mechanisms of fear. **Translational Psychiatry**, v. 4, p. 1-10, dec. 2014. DOI:10.1038/tp.2014.130. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270311/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

STROBEL, A. *et al.* Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. **Journal of Neural Transmission**, v. 110, p.1445-1453, sept. 2003. DOI:10.1007/s00702-003-0072-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14666415/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. HTR1A. 2022. Disponível em: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000178394-HTR1A>. Acesso em: 01 nov. 2022.

TYRER, P.; BALDWIN, D. Generalised anxiety disorder. **The Lancet**, 9553. ed, v. 368, p. 2156-2166, dec. 2006. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69865-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174708/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

UNIPROTKB, Uniprot Knowledgebase. P08908 (5HT1A\_HUMAN). Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P08908/entry>. Acesso em: 08 de nov. 2022.

WALØEN, K.; KLEPPE, R.; MARTINEZ, A.; HAAVIK, J. Tyrosine and tryptophan hydroxylases as therapeutic targets in human disease, 2017. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 21, n. 2, p. 167-180, dec. 2017. DOI: 10.1080/14728222.2017.1272581. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27973928/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

WEDIN, M. *et al.* The Role of Serum 5-HIAA as a Predictor of Progression and an Alternative to 24-h Urine 5-HIAA in Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. **Biology**, v. 10, n. 2, p. 76, jan. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biology10020076>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494283/>. Acesso em: 21 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: Transforming mental health for all. World Health Organization, june. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240049338>. Acesso em: 14 fev. 2023.

WU, S.; COMINGS, D. E. A Common C-1018G Polymorphism in the Human 5-HT1A Receptor Gene. **Psychiatric Genetics**, v. 9, p. 105-106, mar.1999. DOI; 10.1097/00041444-199906000-00010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10412191/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

ZHAO, Y.; GAMEIRO-ROS, I.; GLAASER, I. W.; SLESINGER, P. A. Advances in Targeting GIRK Channels in Disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 42, p. 203–215, mar. 2021. DOI:10.1016/j.tips.2020.12.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7990506/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ZILL, P.; *et al.* Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. **Journal of Psychiatric Research**, 1-2. ed, v. 41, p.168–173, jan-feb. 2007. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.05.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023677/>. Acesso em; 25 jun. 2023.