

Interação *DRD2-DRD4* no desenvolvimento de dependência de crack

Renata Basso Cupertino¹, Diego Luiz Rovaris¹, Guilherme Pinto Bertuzzi¹, Nina Roth Mota¹, Rodrigo-Grassi-Oliveira², Claiton Henrique DottoBau¹,

¹ Departamento de Genética, UFRGS – Porto Alegre, RS
² Faculdade de Psicologia, PUCRS – Porto Alegre, RS



UFRGS
PROPEAQ

XXV SIC
Salão Iniciação Científica

CB - Ciências Biológicas

INTRODUÇÃO

A administração aguda de drogas de abuso ativa vias de recompensa dopaminérgicas. São conhecidos 5 subtipos de receptores de dopamina (D1, D2, D3, D4 e D5), os quais têm sido estudados em relação a diversos fenótipos comportamentais. Recentemente foi observado que o receptor do tipo 2 (*DRD2*) e do tipo 4 (*DRD4*) são capazes de formar heterômeros e que variantes genéticas específicas podem interferir nesse processo. O *DRD4* possui um polimorfismo VNTR de 48pb no exon 3, em que as variantes mais comuns são 2, 4 e 7 repetições (2R, 4R e 7R), esta última frequentemente associada a fenótipos psiquiátricos. Já o *DRD2* é expresso em duas isoformas distintas, a forma longa (D2L) e a forma curta (D2S), através de *splicing* alternativo. O SNP rs2283265 pode levar a um desbalanço nessas isoformas, onde o alelo T favorece a presença de D2L. O D2S é capaz de formar heterômeros com *DRD4* 2R e 4R, enquanto o D2L pode formar heterômeros com as três principais variantes do *DRD4*, no entanto é menos efetivo com a variante 7R. Nosso grupo mostrou que a presença de ambos os alelos de risco pode conferir proteção contra alcoolismo e transtorno de conduta.

MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra é composta por 142 mulheres dependentes de *crack* em processo de desintoxicação. Foram estudados também 314 voluntários no banco de sangue do HCPA como um grupo controle. A genotipagem do VNTR no *DRD4* foi realizada a partir de PCR e leitura em gel de agarose, segundo condições previamente descritas, enquanto o *DRD2* foi genotipado por discriminação alélica Taqman®. A análise caso-controle foi realizada por regressão logística e para análise do efeito da interação *DRD2-DRD4* sobre o *craving* foi utilizado o modelo de equações de estimativas generalizadas. Os sintomas de abstinência/*craving* foram medidos pela CSSA (*Cocaine Selective Severity Assessment*) em quatro momentos do período de desintoxicação.

Tabela 1: Análise da influência do *DRD2* e *DRD4* sobre a susceptibilidade a dependência de *crack*, utilizando Regressão Logística Binária.

| Genótipo | B | SE | Wald | df | OR (CI 95%) | P-Value |
|---|--------|-------|-------|----|---------------------|---------|
| Efeito principal do <i>DRD4</i> VNTR exon3 na amostra total | | | | | | |
| 2/2+2/4+4/4 | 0 | - | | | 1 | - |
| Portadores de 7 | -0.105 | 0.221 | 0.228 | 1 | 0.900 (0.584-1.387) | 0.633 |
| Efeito principal do <i>DRD2</i> rs2283265 na amostra total | | | | | | |
| GG | 0 | - | | | 1 | - |
| Portadores de T | 0.334 | 0.214 | 2.435 | 1 | 1.397 (0.918-2.125) | 0.119 |
| Interação entre <i>DRD4</i> VNTR exon3 e <i>DRD2</i> rs228326 | | | | | | |
| Presença do alelo 7 (VNTR exon3) em portadores de T (rs2283265) | -0.135 | 0.467 | 0.084 | 1 | 0.873 (0.350-2.180) | 0.772 |
| Presença do alelo 7 (VNTR exon3) em não portadores de T (rs2283265) | -0.090 | 0.277 | 0.106 | 1 | 0.914 (0.531-1.573) | 0.745 |
| Presença do alelo T (rs2283265) em não portadores de 7 (VNTR) exon3 | 0.394 | 0.292 | 1.814 | 1 | 1.482 (0.836-2.628) | 0.178 |

OBJETIVO

Analisar a interação de polimorfismo nos genes *DRD2* e *DRD4* em uma amostra de dependentes de *crack*, sobre duas diferentes abordagens: caso-controle e o efeito da interação entre os mesmos sobre o *craving*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de caso-controle não revelou um efeito significativo dos polimorfismos estudados sobre o desenvolvimento da dependência ($p > 0,05$), conforme **tabela 1**. O *craving* também não parece ser afetado pela interação entre esses polimorfismos ($p > 0,05$), conforme **tabela 2**. A interação entre os polimorfismos *DRD4*-VNTR 3' e *DRD2*-rs2283265, já observada em alcoolistas, não parece ocorrer em dependentes de *crack*. Entretanto, o aumento do tamanho amostral é necessário para a confirmação desses resultados.

Tabela 2: Análise da influência *DRD4* VNTR 3' e *DRD2* rs2283265 sobre os sintomas de abstinência (*craving*) avaliados pelo Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) ao longo do tempo, realizada por Equação de Estimativa Generalizada.

| Termos | Qui-Quadrado Wald | GL | P |
|--------------------------------|-------------------|----|-------|
| <i>DRD4</i> VNTR exon3 | 0.203 | 1 | 0.652 |
| <i>DRD2</i> rs2283265 | 0.759 | 1 | 0.384 |
| Tempo | 13.216 | 3 | 0.004 |
| VNTR exon3 * rs2283265 | 0.099 | 1 | 0.753 |
| VNTR exon3 * tempo | 0.086 | 3 | 0.993 |
| rs2283265 * tempo | 0.902 | 3 | 0.825 |
| VNTR exon3 * rs2283265 * tempo | 4.360 | 3 | 0.225 |

APOIO FINANCEIRO:



MODALIDADE DE BOLSA

PIBIC CNPq-UFRGS

