

Influência do polimorfismo *VAMP2* indel 26pb na suscetibilidade ao alcoolismo e variáveis relacionadas

Cibele Edom Bandeira^{1,2}, Renata Basso Cupertino², Claiton Henrique Dotto Bau² (Orient.)

¹ Ciências Biológicas, UFRGS (cibeleedba@yahoo.com.br)

² Departamento de Genética, UFRGS

Introdução

A liberação de neurotransmissores exige a interação entre diversas proteínas e a formação de complexos, destacando-se o complexo SNARE (*Soluble NSF-Attachment Protein Receptors*; **Figura 1**). A sinaptobrevina2/VAMP-2 (*Vesicle Associated Membrane Protein*) é parte desse complexo, desempenhando assim um papel importante na regulação da neurotransmissão. Alterações em tal regulação estão associadas à fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, inclusive do Transtorno por Uso de Substâncias (TUS). O álcool está entre as substâncias de abuso mais utilizadas, sendo a sua dependência influenciada por fatores ambientais e genéticos. Esse estudo avaliou o efeito do polimorfismo indel 26pb, localizado próximo ao gene *VAMP2*, sobre a suscetibilidade ao alcoolismo e sua heterogeneidade clínica. Este polimorfismo foi escolhido com base em associações previamente descritas com outros transtornos psiquiátricos, como Alzheimer e Déficit de Atenção e Hiperatividade.

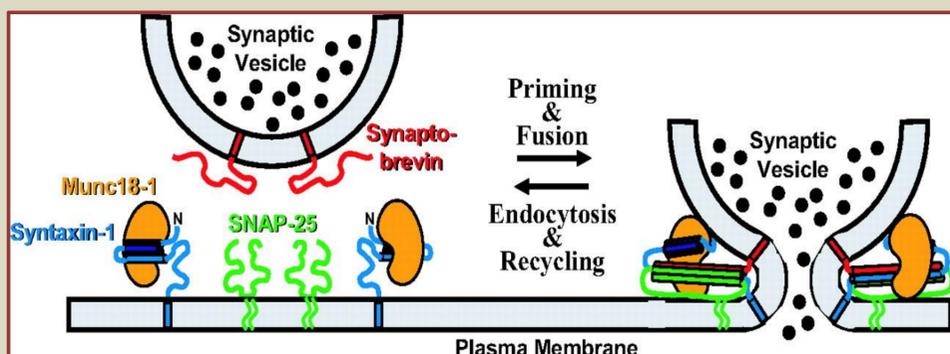


Figura 1. Atuação do complexo SNARE na liberação de neurotransmissores. Em vermelho, encontra-se representada a proteína Sinaptobrevina 2/VAMP-2. Fonte: Dulubova et al, 2007.

Objetivos

O objetivo do trabalho é avaliar o efeito do polimorfismo *VAMP2* indel 26pb na suscetibilidade ao alcoolismo e fenótipos relacionados.

Material e métodos

A amostra é composta por 115 homens adultos dependentes de álcool (DSM-IV e SSAGA), em tratamento no Hospital Espírita de Porto Alegre, e 265 doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os indivíduos incluídos são brancos com descendência europeia.

O DNA foi extraído a partir de sangue periférico utilizando o método de *salting-out* (adaptado de Lahiri & Nurnberger, 1991), com posterior amplificação por PCR (Falbo et al, 2002). O polimorfismo, uma inserção/deleção de 26 pares de base, foi genotipado por eletroforese em gel de agarose a 3,5%.

Todos os testes estatísticos foram realizados através do programa PLINK, v1.07. A análise caso-controle entre frequências genotípicas foi realizada por regressão logística, e as análises entre alcoolismo e suas variáveis relacionadas (Busca por Novidades, Dependência de Recompensa, Evitação de Dano – Temperament and Character Inventory) foi realizada por regressão linear.

Resultados e discussão

A frequência do alelo Del mostrou-se mais baixa entre os dependentes de álcool quando comparados aos controles, sugerindo um efeito de proteção do alelo ao alcoolismo ($p = 0.01305$; $OR = 0,4463$; **Tabela 1**). Em uma análise do papel do polimorfismo na heterogeneidade observada dentre os alcoolistas, observamos que portadores desse mesmo alelo (Del) apresentam escore médio mais baixo em evitação de dano (média de 13.80, contra 17.72 em não-portadores de deleção (Ins/Ins) ($p = 0.002$; **Tabela 2**). Nossos resultados corroboram achados anteriores sobre um papel importante desse polimorfismo na suscetibilidade a transtornos psiquiátricos. Mais especificamente, a presença do alelo Ins parece estar associada a maior risco de transtornos externalizantes, como TDAH e alcoolismo.

Tabela 1. Regressão logística entre casos e controles, utilizando modelo dominante e idade como covariável.

Genótipo	Casos (n)	Controles (n)	SE	OR (IC 95%)	Valor P
Del carriers	21	77	0.325	0.4463 (0.236-0.8438)	0.013
Ins/Ins	94	188			

Del carriers: Del/Del + Ins/Del

Tabela 2. Regressão linear entre casos e a variável “Evitação de danos” utilizando modelo dominante e idade como covariável (n = 115).

Genótipo	Evitação de danos		
	Média	DP	Valor-p
Del carriers	13.80	5.27	0.002
Ins/Ins	17.72	4.49	

Del carriers: Del/Del + Ins/Del

Perspectivas

O efeito desse polimorfismo também será avaliado em relação a outras variáveis (como, por exemplo, uso de nicotina e outras dimensões de personalidade). Adicionalmente, outros genes do complexo SNARE e relacionados também serão analisados (*SNAP25*, *STX1A* e *SYT1*).

Referências

- Dulubova et al (2007) Munc18-1 binds directly to the neuronal SNARE complex. *PNAS* 104 (8): 2697-2702.
- Falbo et al (2002) A new polymorphism in the flanking region of human *VAMP2* and *hPer1* genes. *Molecular and Cellular Probes* 16: 391-392.
- Lahiri & Nurnberger (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research* 19 (19): 5444.