

O polimorfismo do gene relógio Per3 modula o padrão temporal de variação do sistema de modulação descendente da dor em sujeitos saudáveis.

Franciele Pereira dos Santos^{1,3} e Wolnei Caumo^{2,3}

¹ Faculdade de Medicina, UFRGS; ² Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina UFRGS; ³ Laboratório de Dor e Neuromodulação, HCPA.

INTRODUÇÃO

- ✓ **Ritmos circadianos** são ritmos biológicos que variam cerca de 24h e controlam diferentes sistemas fisiológicos.¹
- ✓ O **gene relógio Per3** integra o sistema circadiano endógeno e pode ser um biomarcador para os fenótipos circadianos.²
- ✓ O **sistema modulatório descendente da dor (SMDD)** modula estímulos nociceptivos ascendentes por meio de facilitação e inibição do SNC e SNP.³

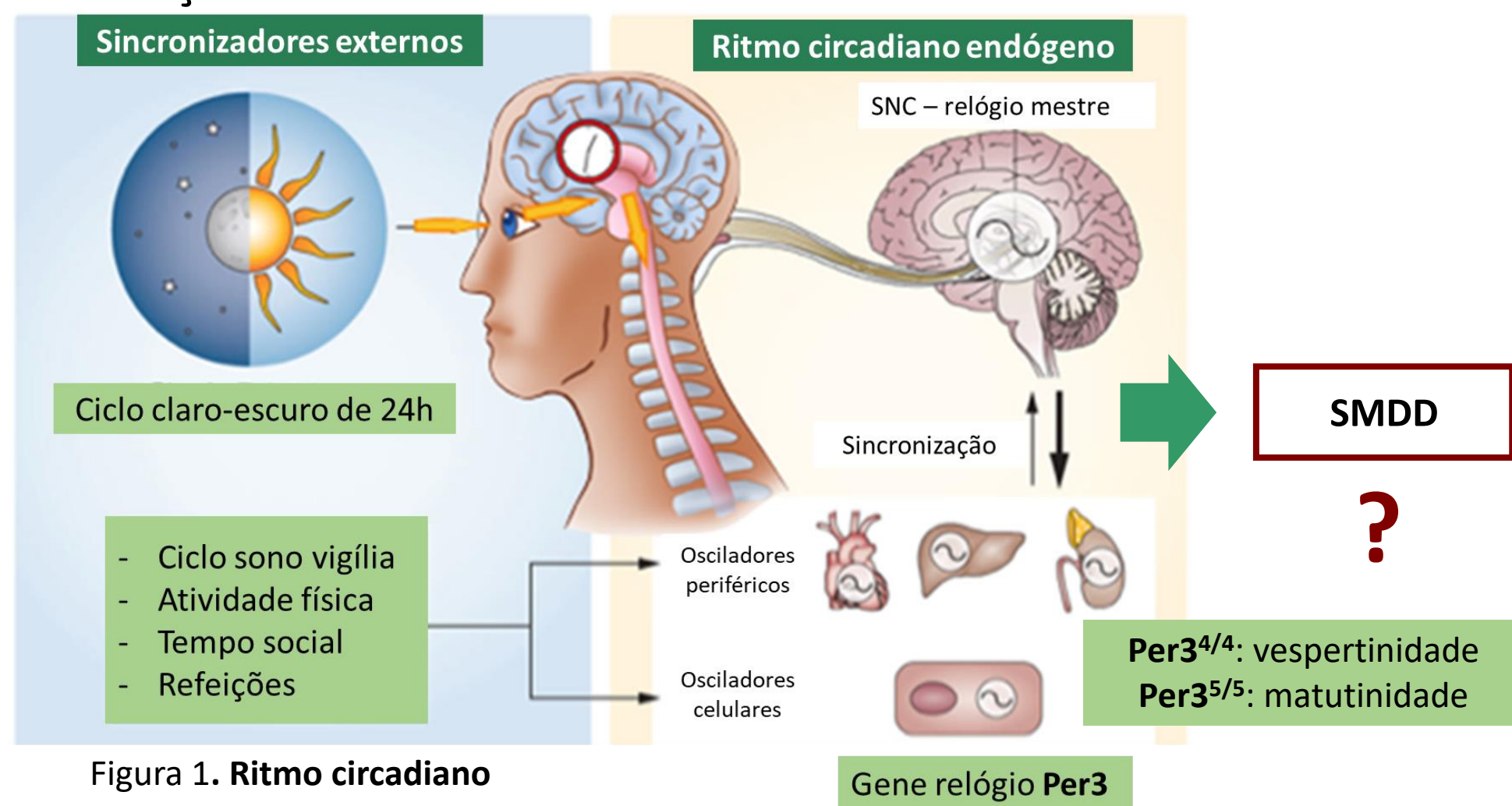


Figura 1. Ritmo circadiano

OBJETIVOS

- ✓ Avaliar, por meio da *conditioned pain modulation -task (CPM-task)*, se há um padrão temporal de variação no SMDD de acordo com o polimorfismo do gene Per3.
- ✓ Avaliar se há um padrão temporal de variação sérica de BDNF e S-100β e correlacionar com a variação das medidas da CPM-task ao longo do dia.

METODOLOGIA

- ✓ Estudo exploratório transversal aprovado pelo comitê de ética do HCPA (nº 00614812.4.2003.5327 e nº 13-0455).

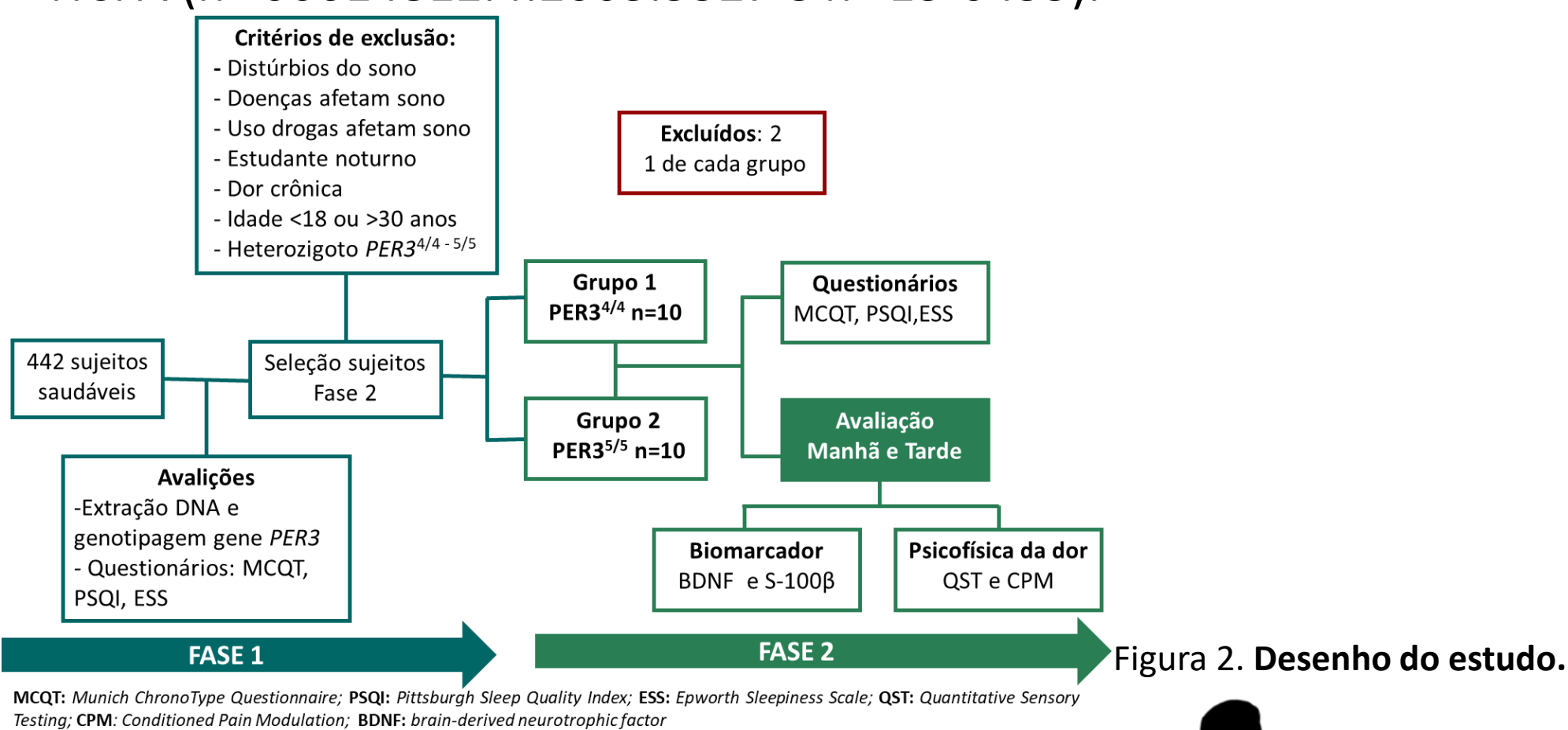


Figura 2. Desenho do estudo.

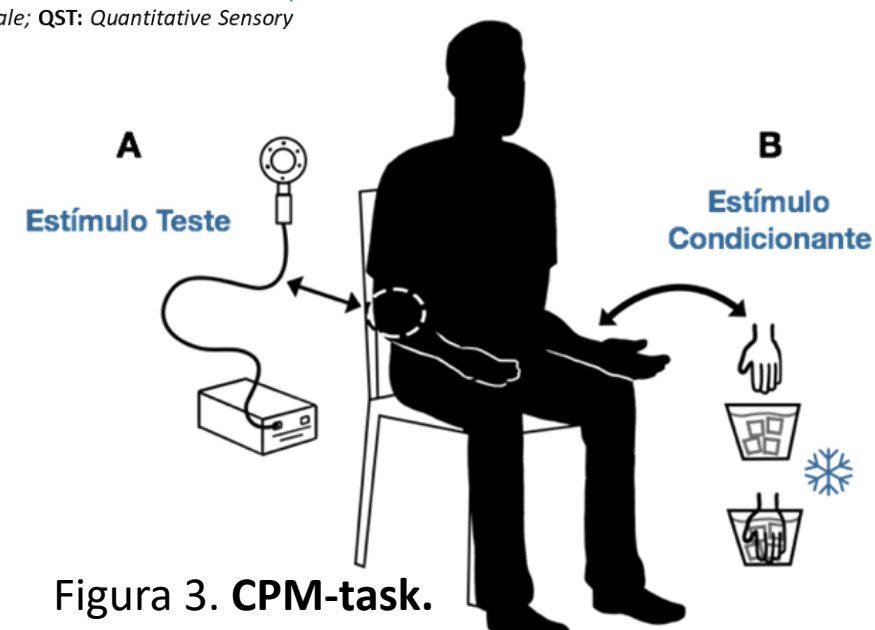


Figura 3. CPM-task.

RESULTADOS

- ✓ Grupos homogêneos: idade média 24 anos, maioria mulheres e sem diferença significativa para os escores do MCTQ.

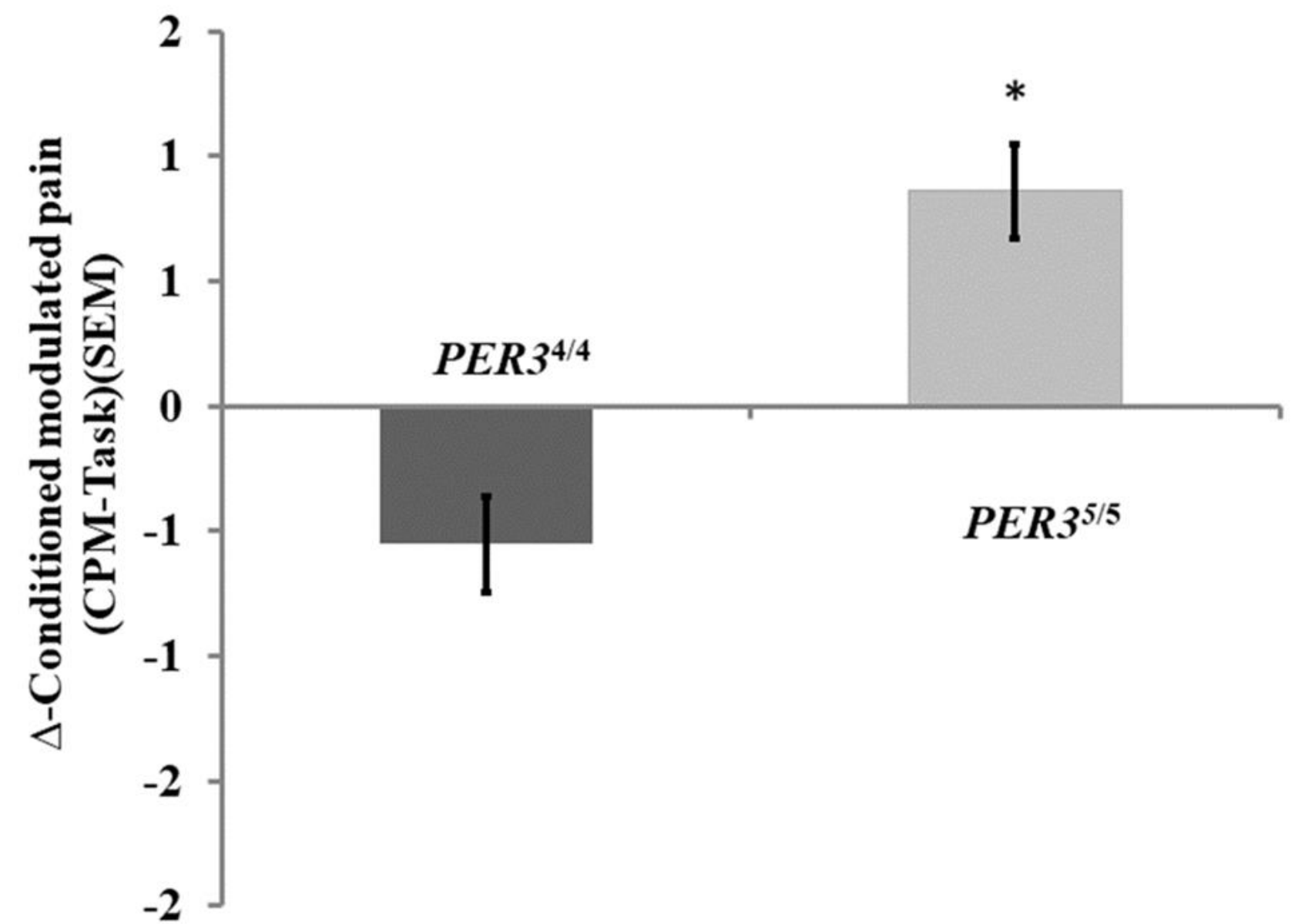


Figura 4. Efeito dos genes Per3^{4/4} e Per3^{5/5} no padrão temporal da função do SMDD. Média do Δ-CPM para os grupos PER3^{4/4} and PER3^{5/5} comparados por GLM. Barra de erro indica erro padrão (EP). Dados são apresentados em média e EP. Asterisco indica diferença significativa após ajuste para o teste de Bonferroni para múltiplas comparações.

Tabela 1. Desfecho primário – modelo de análise linear generalizado para comparar o Δ-CPM entre os grupos PER3^{4/4} e PER3^{5/5}. Dados apresentados em média e desvio padrão (SD) (n=18).

Parameter	B	SE	CI 95%	χ ²	df	P-value
(Intercept)	1.778	0.6438	(0.51 to 3.04)	7.627	1	0.006
Gene PER3 ^{4/4}	-2.446	0.9575	(-4.32 to -0.57)	6.528	1	0.011
Gene PER3 ^{5/5}	0 ^a reference					
Privação de sono menor que 2h	-0.969	0.4432	(-1.84 to -0.11)	4.785	1	0.029
Δ- S100β	-0.030	0.129	(-0.06 to -0.02)	5.475	1	0.019
Δ- BDNF	0.015	0.105	(0.01 to 0.03)	3.905	1	0.048
Gene PER3 ^{4/4} *Privação do sono (h)	0.907	0.6509	(-0.37 to 2.18)	1.941	1	0.164
Gene PER3 ^{5/5} *Privação do sono (h)	0 ^a reference					
(Scale)	0.364 ^b	.1214	(0.18 to 0.70)			

Privação de sono estimada pelo jet lag social. Df = graus de liberdade; * P<0.05 indica diferença significativa ajustada para comparações múltiplas pelo teste de Bonferroni. χ², Chi-Quadrado de Wald, CI, intervalo de confiança; B, coeficiente de regressão; SE, erro padrão.

CONCLUSÃO

- ✓ Achados sugerem que o polimorfismo do gene relógio Per3 pode modular a função do SMDD durante a CPM-task ao longo do dia e isso pode explicar a variabilidade intraindivíduo nas respostas à dor.
- ✓ A variação no SMDD ao longo do dia pode ser modulada também pelo BDNF, S-100β e pela privação de sono, independente do efeito do gene Per3.

Referências

1. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearnon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. Nat Rev Genet. 2008;9(10):764–75.
2. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: Inhibitory or facilitatory? Vol. 46, Brain Research Reviews. 2004. p. 295–309.
3. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, Kato M, Ono H, Kadotani H, et al. Screening of Clock Gene Polymorphisms Demonstrates Association of a PER3 Polymorphism with Morningness–Eveningness Preference and Circadian Rhythm Sleep Disorder. Sci Rep. 2015;4(1):6309.