

# INTERAÇÃO ENTRE NEGLIGÊNCIA FÍSICA, NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF E O POLIMORFISMO MR-2G/C (rs2070951) EM UMA AMOSTRA COMUNITÁRIA DE ADOLESCENTES

Rosa, ED.<sup>1,2</sup>; Bortoluzzi, A<sup>2,3,6</sup>; Salum, GA.<sup>2,4</sup>; Blaya, C.<sup>2,5</sup>; Silveira, PP;  
Kapczinski, F.; Leistner-Segal, S.<sup>6</sup>; Manfro, GG.<sup>3,2,4</sup>

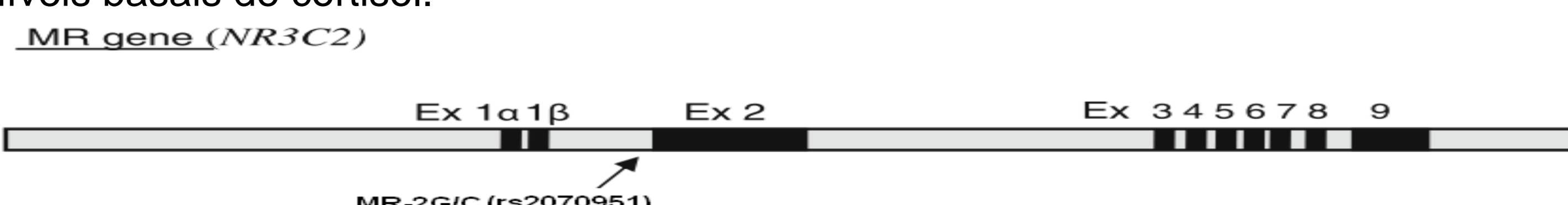
<sup>1</sup> Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); <sup>2</sup> Programa de Transtornos da Infância e Adolescência (PROTIA); <sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Neurociências-UFRGS; <sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria-UFRGS; <sup>5</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); <sup>6</sup> Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA)

## INTRODUÇÃO

Traumas na infância são importantes fatores de risco para transtornos psiquiátricos e podem promover mudanças permanentes no encéfalo, mesmo existindo um nível elevado de diferenças individuais relacionadas com a resposta encefálica a tais eventos. Com base no papel do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) na resposta ao estresse, regiões polimórficas em genes deste sistema são candidatos naturais a moderadores dos efeitos de traumas em humanos.

Os corticosteroides são conhecidos por regular a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) via ativação de receptores mineralocorticoides (RM) e de receptores glicocorticoides (RG). Esta via pode ter um importante papel na interação entre trauma e níveis séricos de BDNF (BDNFs) em adolescentes.

O gene NR3C2 codifica um RM cujo polimorfismo MR-2G/C (rs2070951) está localizado em dois nucleotídeos *upstream* ao códon de iniciação ATG (na posição -2). O principal alelo G está associado a uma redução em duas vezes na ativação dos receptores pelo cortisol e dexametasona, e com elevados níveis basais de cortisol.



Nossa hipótese é de que níveis de BDNFs podem ser influenciados pelo polimorfismo funcional MR-2G/C (rs2070951) e por eventos de vida estressante, como o trauma. Acreditamos que os sujeitos que sofreram trauma apresentarão níveis mais elevados de BDNFs e aumento da ativação dos receptores de mineralocorticoides.

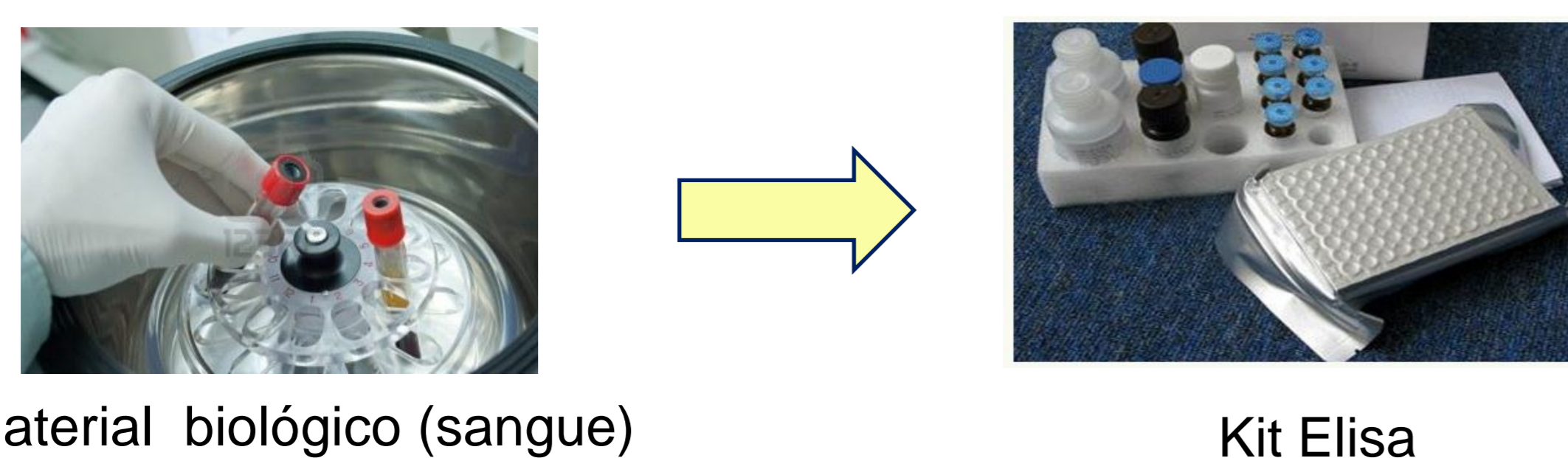
## OBJETIVOS

Investigar a associação entre os níveis de BDNFs e o polimorfismo do gene do receptor de mineralocorticoides MR-2G/C (rs2070951) em adolescentes com e sem histórico de trauma. Investigar se esse polimorfismo modera os efeitos do trauma na infância sobre as mudanças marcadas pelo BDNFs.

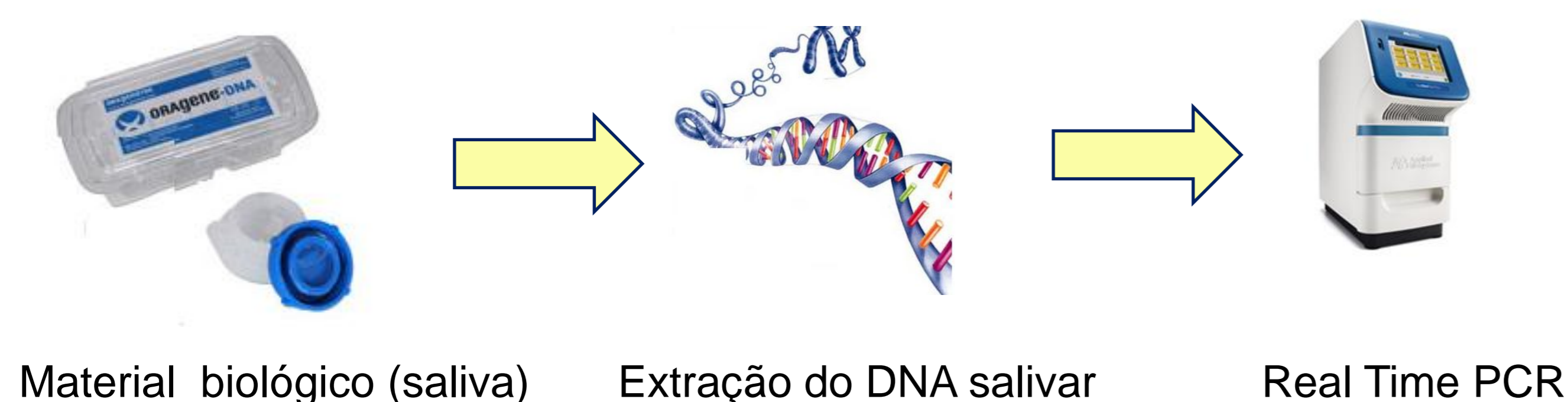
## MÉTODOS

Este é um estudo transversal envolvendo um total de 90 adolescentes da comunidade. O DNA foi extraído das células do epitélio bucal presentes na saliva para posterior genotipagem do polimorfismo MR-2G/C (rs2070951). O sangue foi coletado para análise dos níveis de BDNFs. O *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) foi utilizado para avaliar abuso e negligência infantil.

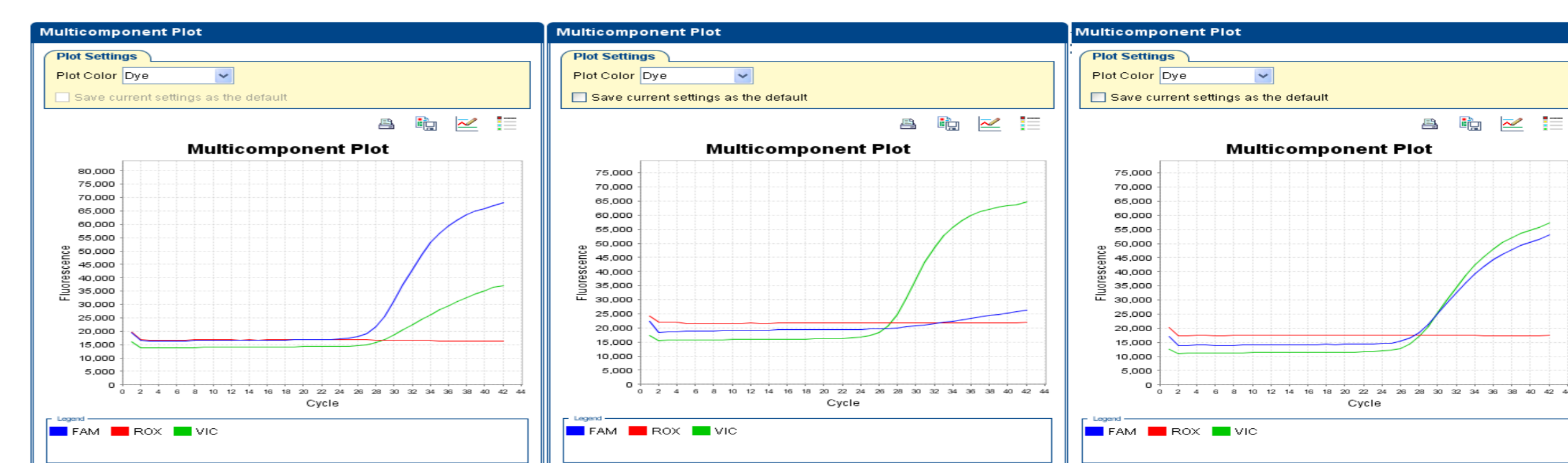
Dosagem dos níveis BDNFs por Elisa:



Análise molecular:



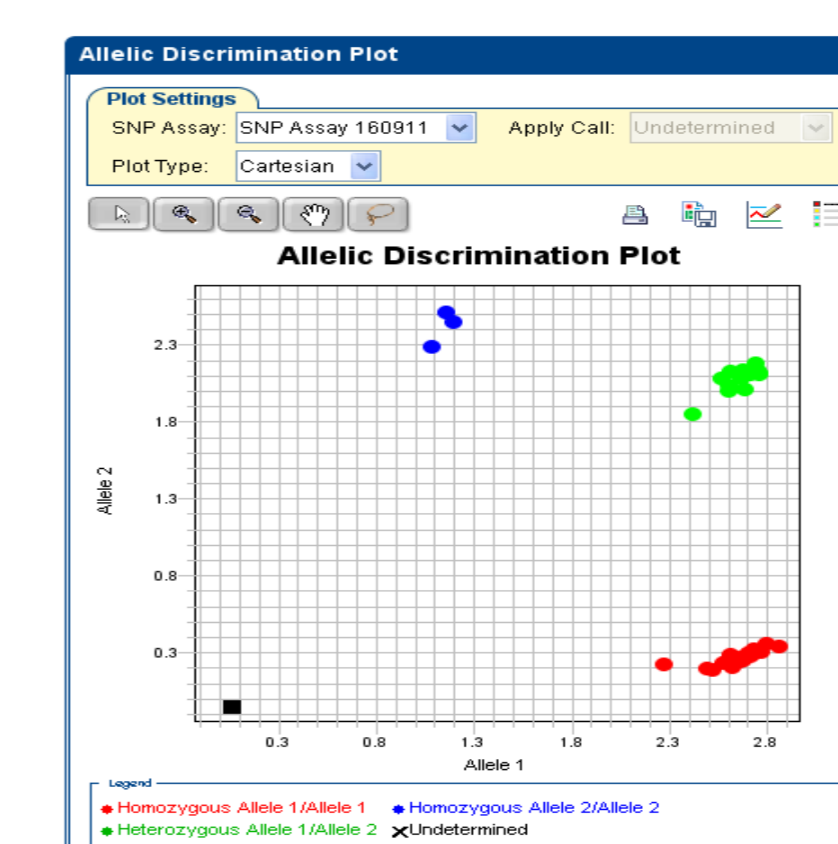
## APOIO



Homozigoto GG

Homozigoto CC

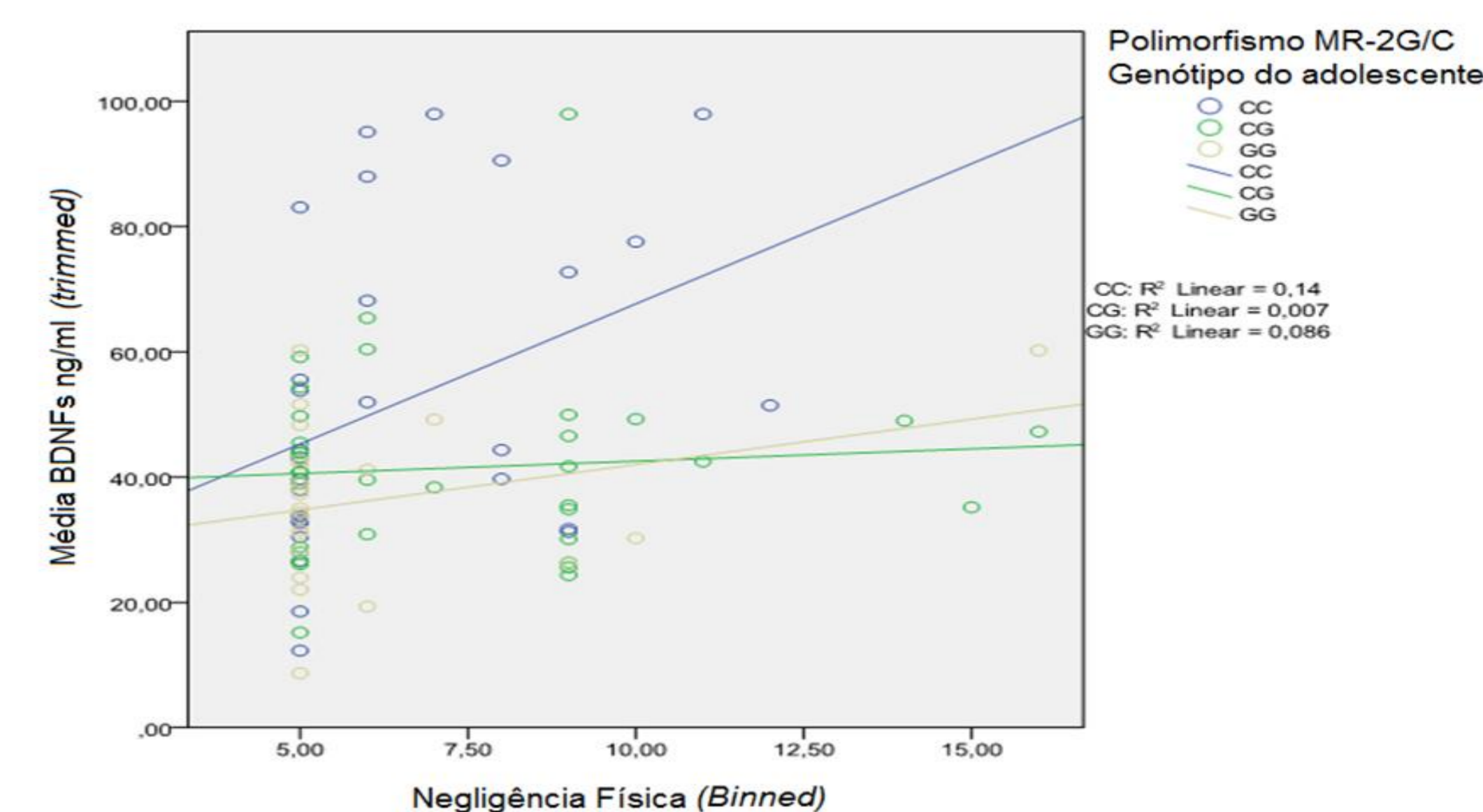
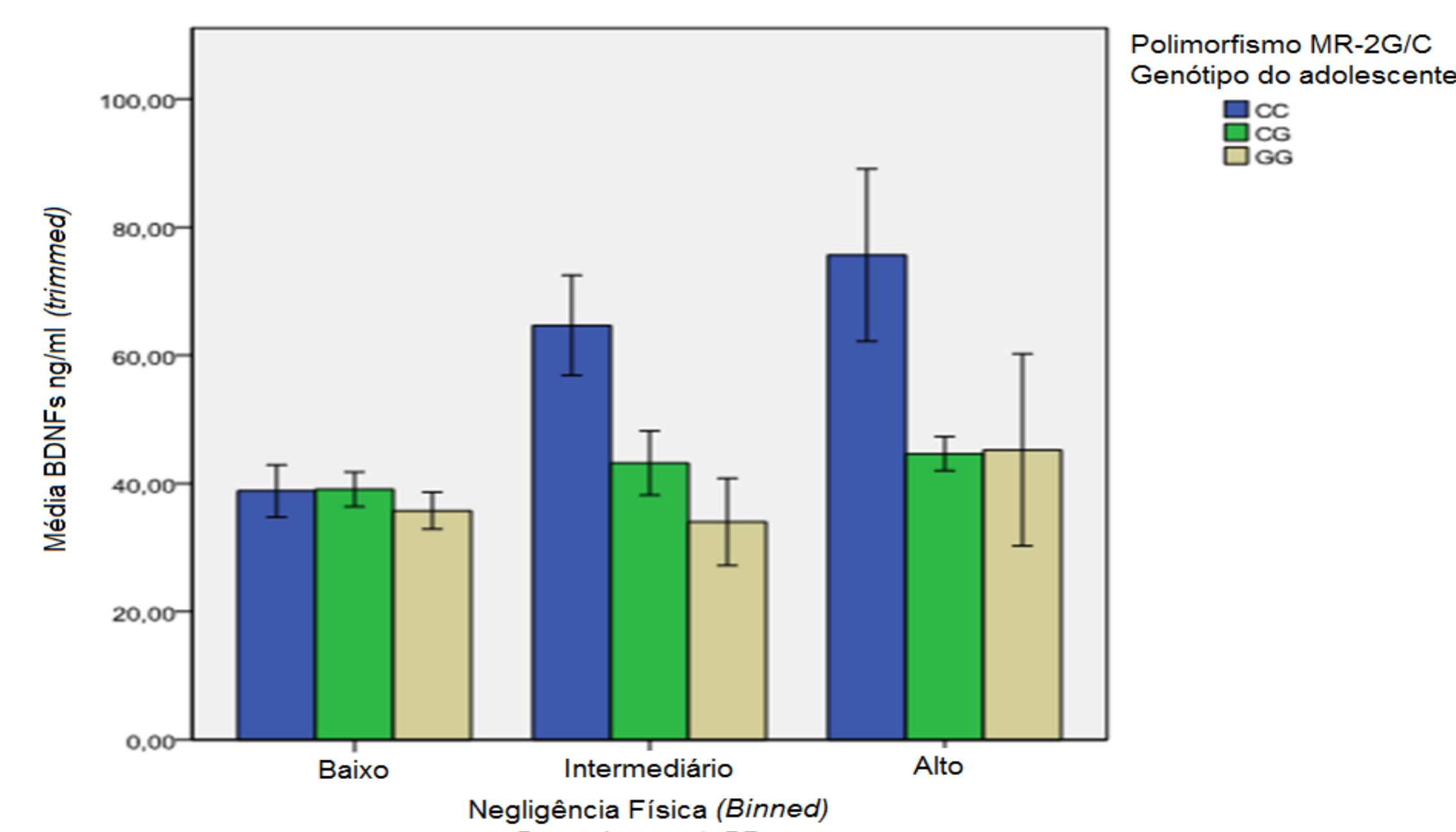
Heterozigoto CG



Clusters mostrando os genótipos

## RESULTADOS

Níveis elevados de BDNFs foram associados com o genótipo CC do polimorfismo MR-2G/C (rs2070951) ( $\beta = 7.262$ ;  $SE = 2.01$ ;  $R^2 = 0.094$ ;  $T = 3.619$ ;  $p = 0.0004$ ) e com negligência física (diferença média = 21.8; IC95% 11.8 - 31.8;  $p < 0.001$ ). Encontramos uma interação entre a presença da negligência física, níveis elevados de BDNFs e o genótipo CC do polimorfismo MR-2G/C ( $\beta = 12.1$ ;  $p = 0.022$ ).



## CONCLUSÃO

O polimorfismo MR-2G/C (rs2070951) moderou os efeitos da negligência física nos níveis de BDNFs em uma amostra comunitária de adolescentes.

Mais estudos são necessários para investigar os efeitos moderadores do gene NR2C2 em outros marcadores mais específicos relacionados à mudança encefálica frente a eventos estressores.