

Estudo de associação do polimorfismo val66met no gene do BDNF com transtornos de humor

De MELO, Luíze Garcia¹, KAUFMANN, Fernanda Neutzling¹, SCHULZ, Janaína Fagundes¹, SPECHT, Jennifer¹, JANSEN, Karen¹, SILVA, Ricardo Azevedo¹, MOREIRA, Daisy Crispim², KASTER, Manuella Pinto¹, GHISLENI, Gabriele¹

Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Laboratório de Neurociências Clínicas, Pelotas, RS¹, ghisleni.g@gmail.com; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Endocrinologia, Porto Alegre, RS², daisy.crispim@gmail.com

Introdução: As situações de alterações patológicas do humor são a causa individual mais comum de doenças do cérebro no mundo ocidental e aquelas que maior custo absoluto terão nos próximos anos, conjuntamente com as patologias demenciais. Apesar dos transtornos de humor serem doenças multifatoriais e de etiologia pouco determinada, vários trabalhos sugerem que o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) está relacionado com alterações na neuroplasticidade e morte neuronal, estando associadas aos sintomas psiquiátricos (Chen et al, 2008; Grande et al., 2010; Lee e Kim, 2010; Pae et al., 2012; Kanellopoulos et al., 2011). Entretanto, estudos de associação de polimorfismos no gene que codifica o BDNF com os transtornos de humor, em especial à depressão maior ainda são inconsistentes devido a variabilidade populacional e delineamento da amostra.

Objetivo: O presente estudo pretende identificar a associação do polimorfismo Val66Met no gene que codifica o BDNF com um aumento na suscetibilidade a depressão maior ou transtorno bipolar em uma amostra de base populacional.

Material e Métodos: O estudo seguirá um delineamento do tipo transversal o qual faz parte de um estudo em andamento intitulado “Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na Interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências” aprovado pelo comitê de ética da UCPel, protocolo 2010/15. Indivíduos com diagnóstico de depressão maior, transtorno bipolar e controles entre 18 e 35 anos oriundos do estudo de base populacional tiveram o sangue coletado para a avaliação genética. A extração de DNA foi realizada a partir de leucócitos do sangue periférico conforme método descrito por Lahiri e Nurnberger (1987). O polimorfismo Val66Met foi genotipado utilizando-se

ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real no termociclador 7500 *Fast Real-Time PCR System* (Applied Biosystems). As reações de PCR foram realizadas utilizando-se 2ng de DNA, com primers e sondas específicas do tipo *TaqMan*, tampão *TaqMan Genotyping Master Mix* conforme descrição do fabricante. A análise estatística foi realizada no programa SPSS 16.0 utilizando o teste do χ^2 para análise das freqüências genotípicas.

Resultados: No presente estudo foram genotipados 122 indivíduos selecionados aleatoriamente a partir do estudo populacional, 81 (66,4%) sem transtorno de humor, 35 (28,7%) apresentaram depressão maior e 6 (4,9%) indivíduos apresentaram diagnóstico de transtorno bipolar. Os genótipos estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P < 0.05$). Não foram encontradas diferenças significativas da distribuição genotípica e variáveis sócio-demográficas como gênero ($p = 0,300$) e etnia ($p = 0,848$). A distribuição dos genótipos também não diferiu de acordo com o diagnóstico para os transtornos de humor, sendo que entre os indivíduos controles 60 (64,5%) eram portadores do genótipo GG e 21 (72,4%) apresentaram o genótipo GA/AA; dos pacientes com depressão e transtorno bipolar, 28 (30,1%) e 5 (5,4%) tinham o genótipo GG, assim como 7 (24,1%) e 1 (3,4%) apresentavam o genótipo GA/AA, respectivamente ($p = 0,454$).

Discussão: Nossos resultados demonstram que o polimorfismo Val66Met no gene do BDNF não está associado à susceptibilidade aos transtornos de humor. Uma meta-análise recente demonstrou que o polimorfismo Val66Met não está associado com depressão maior na população geral, mas após estratificação pelo gênero o genótipo GA/AA apresenta-se associado à depressão apenas em indivíduos do sexo masculino (Verhagen et al., 2010). Entretanto, prévios estudos tem demonstrado que o polimorfismo Val66Met no gene do BDNF está associado com transtorno bipolar, nos quais portadores do genótipo GA/AA apresentam fator de risco para o desenvolvimento da doença (Fan e Sklar, 2008).

Conclusão: O presente estudo demonstra que a distribuição dos genótipos não difere entre os grupos avaliados, sugerindo que o polimorfismo Val66Met no gene do BDNF não é um fator de risco na susceptibilidade ao desenvolvimento da depressão e transtorno bipolar. Entretanto os dados são preliminares, e o estudo está em andamento com o aumento do número amostral.

Apoio Financeiro: PIBIC/CNPq, FAPERGS

Referências Bibliográficas:

- Chen, Z-Y, Bath K, McEwen B, et al. (2008). Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp* 289:180-195.
- Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. (2010). The role of BDNF as a

mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 7; 243-250.

Lee BH, Kim YK. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig* 7: 231-235.

Pae CU, Chiesa A, Porcelli S, et al. (2012). Influence of BDNF variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 65: 1-11.

Kanellopoulos D, Gunning FM, Morimoto SS, et al. (2001). Hippocampal volumes and the BDNF val66met polymorphism in geriatric major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 19:13-22.

Lahiri DK e Nurnberger JL Jr. (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19: 5444.

Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, et al. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 15: 260-271.

Fan J, Sklar P. (2008). Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism. *Novartis Found Symp.* 289: 60-72.