

Transtornos de Ansiedade e polimorfismos genéticos do Eixo HHA em adolescentes

Eduarda Dias da Rosa ^{1,2}; Gisele Gus Manfro ^{2,3,4}*

¹ Graduação em Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS
² Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e na Adolescência, PROTAIA
³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Neurociências, UFRGS
⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, UFRGS

INTRODUÇÃO

Os Transtornos de Ansiedade (TA) comprometem a vida social, familiar e econômica de quem os possui. Muitos desses TA, observados em adultos, podem ter origem nos períodos do desenvolvimento. Disfunções no eixo que regula a resposta biológica ao estresse (Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)) poderão estar envolvidas com a etiologia dos transtornos de humor. Os polimorfismos genéticos relacionados ao HHA podem mediar a associação entre o estímulo estressor e o desenvolvimento de TA.

Polimorfismos funcionais em genes de Receptores de Glicocorticoides (RG) e Mineralocorticoides (RM) estão envolvidos com a desregulação do eixo HHA em diferentes níveis. O gene NR3C1, que codifica um RG, tem sido associado com modificações fisiológicas em resposta ao estresse e distúrbios de humor. A FKBP5, uma co-chaperona, que está envolvida com a sensibilidade do RG ao cortisol também deve ser considerada em estudos envolvendo o eixo HHA. Alelos associados com a expressão aumentada de FKBP5 aumentam a resistência do RG ao cortisol e comprometem a eficiência do eixo. Na mesma linha, o gene NR3C2, que codifica um RM, também é um forte candidato em estudos envolvendo a regulação deste eixo, visto que, estudos em animais mostraram redução do comportamento ansioso quando a expressão do RM está aumentada.

Por outro lado, estudos com animais sugerem que o aumento da expressão do inibidor de serina protease (Serpina) aumenta o comportamento ansioso. A Serpina é da família de proteínas que compreende a globulina ligadora de corticosteroides (CBG) e está envolvida com o transporte de glicocorticoides no sangue. Variações genéticas no gene do hormônio liberador de corticotropina (CRH) estão associados com a inibição do comportamento em crianças, um temperamento que está relacionada com o desenvolvimento de TA em idade adulta. O subtipo 1 do receptor do CRH (CRHR1) está envolvido com comportamento ansiogênico e variantes funcionais desse gene devem ser melhor investigadas.

Acreditamos que os polimorfismos nesses genes candidatos merecem uma análise mais aprofundada em estudo de associação com os TA.

OBJETIVO

Investigar, em uma amostra de adolescentes, o papel dos polimorfismos genéticos vinculados ao HHA nos transtornos de ansiedade, utilizando uma abordagem CASO-CONTROLE.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal envolvendo 228 adolescentes (131 casos para os TA e 97 controles) provenientes de uma amostra comunitária. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 12.0254.

Todos os indivíduos selecionados acima do percentil 75 da *Screen for Child and Anxiety related Emotional Disorders* (SCARED) foram convidados a participarem de uma entrevista psiquiátrica e serem avaliados pela versão brasileira da *The Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age Children - Present and lifetime* (K-SADS-PL). A K-SADS-PL é uma entrevista semi-estruturada baseada nos critérios da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition* (DSM-IV). Todos os adolescentes diagnosticados com Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno de Ansiedade Social e Transtorno de Ansiedade de Separação foram considerados casos para os TA.

Os polimorfismos dos genes relacionados ao eixo HHA foram os seguintes: **FKBP5** (rs3800373, rs9296158, rs1360780, rs9470080 e rs4713916); **NR3C1** (rs6198); **NR3C2** (rs2070951); **CRHR1** (rs878886) e **SERPINA6** (rs746530). As análises estatísticas foram realizada nos softwares PLINK e SPSS18.

Análise molecular:

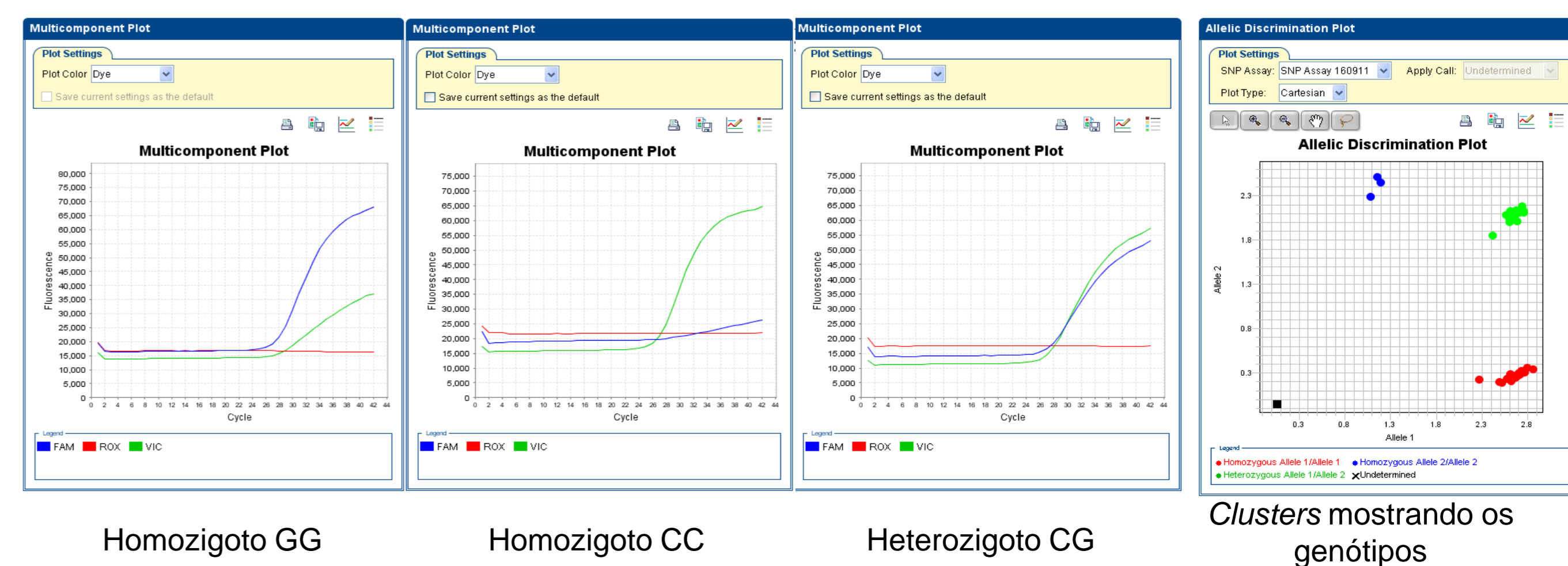
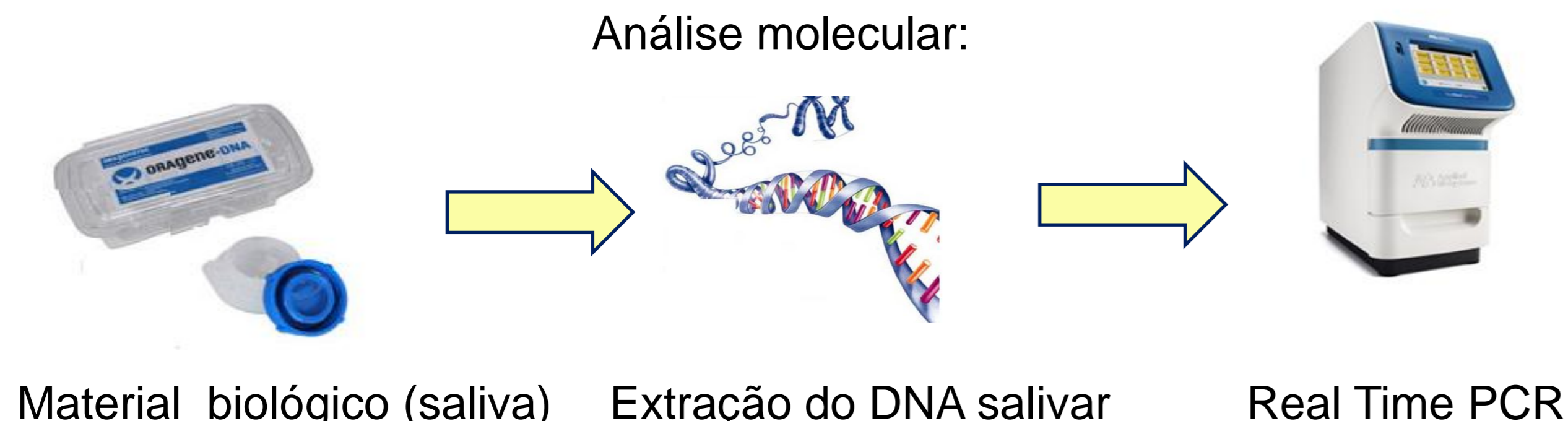


Tabela 1. Dados de frequência dos genótipos relacionados aos polimorfismos dos genes relacionados ao eixo HHA

	Casos	Controles		Casos	Controles
FKBP5			NR3C1		
rs1360780			rs6198		
CC	54 (41.54%)	53 (54.6%)	CC	1 (0.77%)	0 (0%)
CT	62 (47.70%)	29 (29.9%)	CT	22 (16.92%)	18 (18.6%)
TT	14 (10.77%)	15 (15.5%)	TT	107 (82.31%)	79 (81.4%)
rs9470080			NR3C2		
CC	47 (36.15%)	48 (49.5%)	rs2070951		
CT	67 (51.54%)	31 (32.0%)	CC	42 (32.31%)	21 (21.6%)
TT	16 (12.31%)	18 (18.6%)	CG	55 (42.31%)	48 (49.5%)
rs9296158			GG	33 (25.38%)	28 (28.9%)
AA	16 (12.2%)	18 (18.6%)	CRHR1		
AG	67 (51.1%)	30 (30.9%)	rs878886		
GG	48 (36.6%)	49 (50.5%)	CC	95 (76.62%)	61 (63.54%)
rs3800373			CG	24 (19.35%)	33 (34.37%)
AA	57 (43.85%)	54 (55.7%)	GG	5 (4.03%)	2 (2.08%)
AC	60 (46.15%)	29 (29.9%)	SERPINA6		
CC	13 (10.00%)	14 (14.4%)	rs746530		
rs4713916			AA	17 (13.08%)	16 (16.5%)
AA	3 (2.3%)	11 (11.3%)	AG	62 (47.70%)	52 (53.6%)
AG	57 (43.5%)	26 (26.8%)	GG	51 (39.23%)	29 (29.9%)
GG	71 (54.2%)	60 (61.9%)			

Abreviações: FKBP5, proteína de ligação ao FK506; NR3C1, receptor nuclear da subfamília 3, grupo C, membro 1 (receptor de glicocorticoide); NR3C2, receptor nuclear, subfamília 3, grupo C, membro 2 (receptor de mineralocorticoide); CRHR1, receptor 1 de hormônio liberador de corticotropina; SERPINA 6, inibidor de peptidase serpina, clade A (alfa 1 anti proteinase, antitripsina), membro 6

RESULTADOS

Tabela 2. Associação alélica entre SNPs relacionados ao Eixo HHA e SCARED (n = 228) em casos e controles para Transtornos de Ansiedade

Gene	SNP	Amostra (n = 228)				
		p-valor HWE	β	r ²	T	p-valor permuted
NR3C2	rs2070951	0.185	1.272	0.006	1.136	0.257
NR3C1	rs6198	0.702	-0.895	0.0008	-0.433	0.666
FKBP5	rs3800373	0.17	0.125	4.765e-005	0.103	0.9178
	rs9296158	0.253	0.658	0.001	0.563	0.574
	rs1360780	0.178	0.128	5.098e-005	0.107	0.915
	rs9470080	0.318	0.575	0.001	0.489	0.625
	rs4713916	0.858	-1.923	0.009	-1.431	0.154
SERPINA6	rs746530	0.489	-2.155	0.014	-1.766	0.079
CRHR1	rs878886	0.465	-0.973	0.002	-0.610	0.543

Abreviações: SCARED, *Screen for Child and Anxiety related Emotional Disorders*; SNP, polimorfismo de nucleotídeo único; NR3C2, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2 (receptor de mineralocorticoide); NR3C1, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (receptor de glicocorticoide); FKBP5, *FK506 binding protein 5*; SERPINA6, *serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 6*; CRHR1, *corticotropin releasing hormone receptor 1*; HWE, *Hardy-Weinberg Equilibrium*; β , coeficiente de regressão; r² regression r-squared; T, *Wald test (based on t-distribution)*; p, *Wald-test asymptomatic p-value*.

CONCLUSÃO

Não encontramos associação entre os polimorfismos funcionais em genes ligados ao HHA e os TA. Sugerimos que mais estudos, envolvendo esses genes, sejam realizados em uma amostra maior para melhorar a compreensão sobre os possíveis mecanismos envolvidos no eixo HHA e os TA.

APOIO

