

O PAPEL DO SNP rs41423247 NO GENE NR3C1 EM DIFERENTES ASPECTOS DA DEPENDÊNCIA DE CRACK



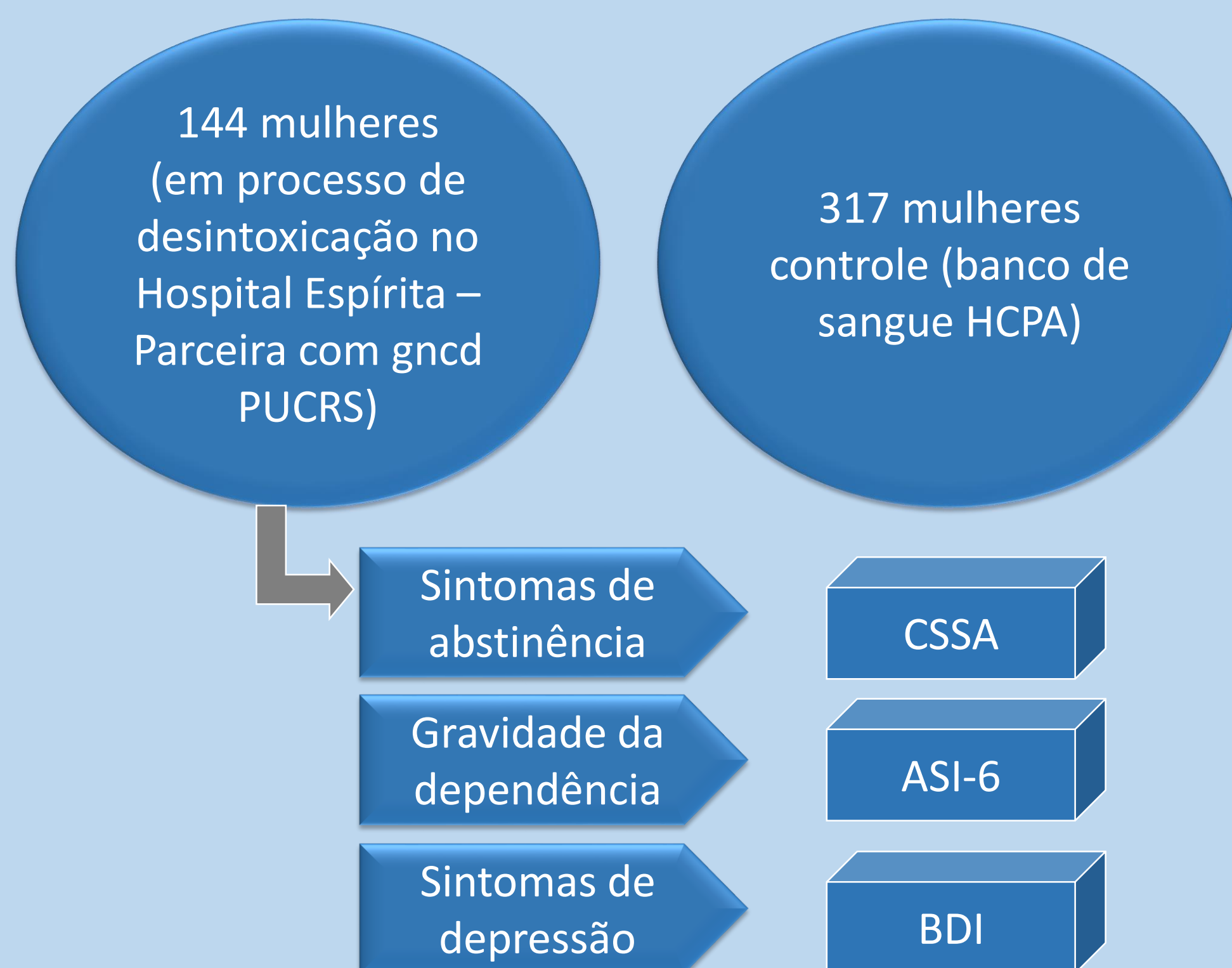
Angelita P. Aroche^{1,2}, Claiton H. D. Bau²

INTRODUÇÃO

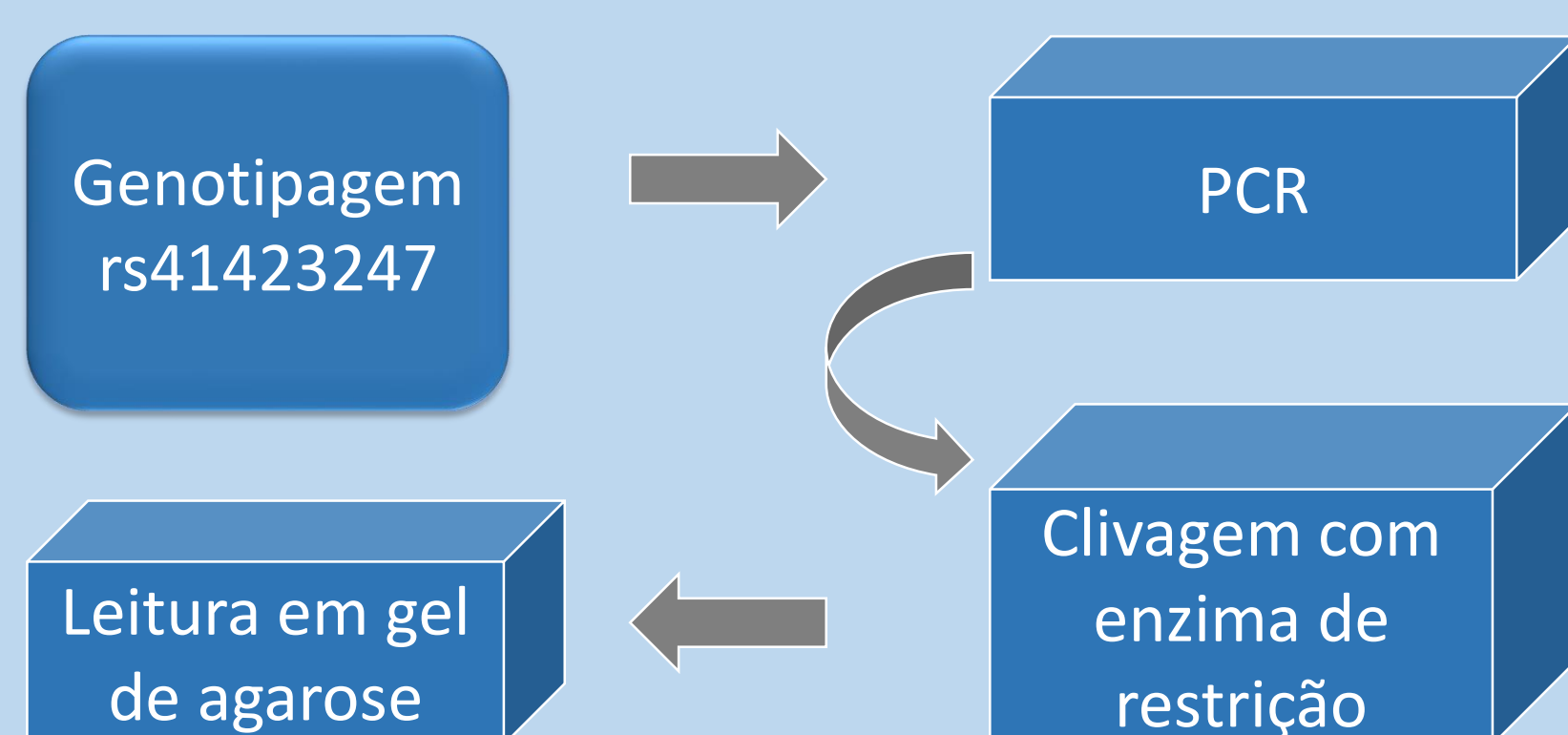
Sabe-se que a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) ocorre no transtorno por uso de substâncias. Além disso, estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que níveis alterados de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em ratos) estão envolvidos em vários aspectos da dependência de cocaína, incluindo iniciação, manutenção e recaída. Como o receptor de glicocorticoide (GR) é um maestro que orquestra a retroalimentação negativa do eixo a HHA, é possível que alterações na reatividade do sistema de estresse, causadas por SNPs funcionais no gene *NR3C1*, codificador do GR, possam modificar os níveis de cortisol e, conseqüentemente, as propriedades de reforço e de recompensa da cocaína em circuitos dopaminérgicos. O SNP rs41423247 (*BclI*) no gene *NR3C1*, consiste numa substituição de C por G e parece estar associado com maior sensibilidade ao cortisol. Nosso trabalho tem como objetivo investigar se o rs41423247 modula a suscetibilidade à dependência de crack e se este SNP está associado a gravidade desse transtorno.

Metodologia

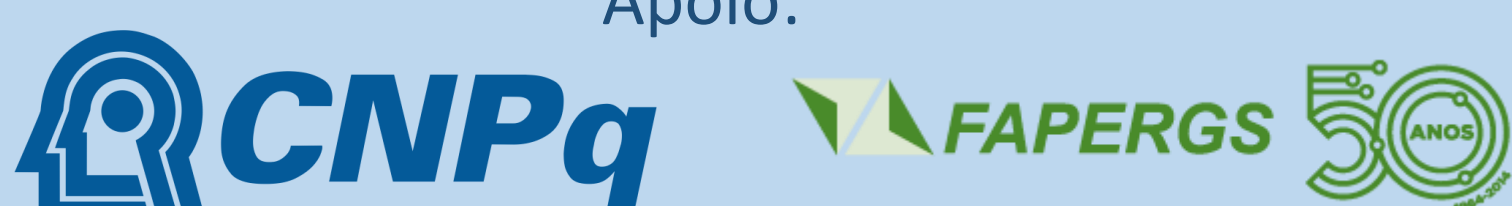
Amostra e critérios de avaliação



Genotipagem



Apoio:



RESULTADOS

Não houve resultado significativo na análise de caso-controle (Tabela 1)

Tabela 1 - Análise de caso-controle

Genótipo	OR	IC 95%	P
CC	1	-	-
CG	0,931	0,605-1,432	0,745
GG	1,020	0,500-2,080	0,957

Em relação à gravidade da dependência, o rs41423247 não foi associado com nenhum dos três domínios da ASI-6 que foram investigados (Tabela 2).

Tabela 2 - Gravidade da dependência (ASI-6)

Domínios	CC	CG	GG	P
Gravidade da dependência de crack				
Média	63,4	51,3	57,4	0,298
DP	9,4	9,6	6,3	
Problemas com uso de álcool				
Média	51,3	50,2	57,4	0,594
DP	9,6	8,4	4,8	
Problemas psiquiátricos				
Média	57,4	48,6	55,8	0,600
DP	6,3	11,9	5,2	

DP: desvio padrão

Nenhuma influência desse SNP sobre os escores de abstinência/*craving* foi detectada ($P = 0,557$). Entretanto, o rs41423247 foi associado com sintomas de depressão ($P = 0,016$). Na análise post hoc, constatou-se que pacientes com o genótipo GG apresentam mais sintomas de depressão quando comparados com indivíduos CC (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise de sintomas de depressão (BDI)

Genótipo	Média	DP	P
CC	27,9	14,8	
CG	33,6	11,4	0,016
GG	39,2	18,9	

Análise post hoc: GG em relação a CC ($P=0.038$), CG em relação a CC ($P=0.126$) e CG em relação a GG ($P=0,620$)

CONCLUSÃO

Os dados preliminares desse trabalho sugerem um efeito significativo do rs41423247 do gene *NR3C1* sobre a gravidade dos sintomas de depressão em usuárias de crack que estão internadas em uma unidade de desintoxicação. O rs41423247, bem como outros SNPs no gene *NR3C1*, já foi associado com transtorno depressivo maior, com resposta ao tratamento com paroxetina e com sintomas de depressão em outras populações. Assim, os resultados desse trabalho podem ser vistos como uma replicação de achados prévios. De qualquer forma, outros SNPs no gene *NR3C1* serão analisados e o tamanho amostral será aumentado para obtermos resultados mais consistentes.

¹ Acadêmica de Biomedicina, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil e bolsista de Iniciação Científica CNPq
² Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil