

VARIAÇÃO GENÉTICA NO GENE NLRP3, NÍVEIS DE INTERLEUCINA-1 β E DEPRESSÃO MAIOR: UM ESTUDO TRANSVERSAL DE BASE POPULACIONAL

ARIADNI MESQUITA PERES¹; CLARISSA RIBEIRO BASTOS¹; PAMELA SILVA VITÓRIA¹; FERNANDA NEUTZLING KAUFMANN²; MANUELLA PINTO KASTER²; GABRIELE CORDENONZI GHISLENI³

¹Universidade Católica de Pelotas – ariadnimperes@gmail.com

²Universidade Federal de Santa Catarina

³Universidade Católica de Pelotas – bibighis@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, tem sido descrita uma interação entre ativação imune e mudanças nos circuitos cerebrais relacionados ao humor e comportamento (MULLER, MALETIC e RAISON, 2008). O aumento periférico de proteínas de fase aguda e de citocinas inflamatórias é frequentemente observado em modelos animais de depressão e em pacientes com Depressão Maior (DM) (DOWLATI et al., 2010).

Após uma situação estressante, a ativação do sistema imune inato pode ser neuroprotetora ou neurotóxica, dependendo da persistência do evento inflamatório e também da resiliência individual (MÉNARD et al., 2017). Neste cenário, os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) parecem desempenhar um papel importante na interação recíproca entre estresse, inflamação e respostas comportamentais. PRRs são primariamente expressos por células imunes periféricas e dentro do SNC em astrócitos, oligodendrócitos, neurônios e micróglia (KIGERL et al., 2014).

Os PRRs citosólicos chamados de receptores Nod-like (NLRs) estão envolvidos na montagem de complexos proteicos citosólicos conhecidos como inflamassomas. O inflamassoma NLRP3 ativa-se frente a padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ou padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e, quando isso ocorre, a enzima caspase-1 ativa-se e processa as formas precursoras das citosinas IL-1 β e IL-18 para as formas biologicamente ativas que, então, são excretadas afim de desempenhar seus papéis na defesa do hospedeiro e na inflamação (SCHRODER, ZHOU e TSCHOPP, 2010). Recentemente, a expressão aumentada de proteínas do complexo NLRP3 foi encontrada em pacientes com DM (ALCOCER-GÓMEZ et al., 2017). Nesta linha, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação do polimorfismo rs10754558 do gene NLRP3, níveis séricos de IL-1 β e DM em jovens adultos.

2. METODOLOGIA

Este trabalho faz parte de um estudo transversal de base populacional com 1100 jovens adultos de 18 a 35 anos residentes da zona urbana de Pelotas. O diagnóstico de DM foi feito através do MINI 5.0, e um questionário foi aplicado para coleta de dados sociodemográficos.

O DNA total foi extraído de leucócitos periféricos e a genotipagem do polimorfismo rs10754558 foi realizada por PCR em tempo real. Uma subamostra representativa de 161 indivíduos foi utilizada para a avaliação dos níveis periféricos de IL-1 β de acordo com o genótipo e o diagnóstico. Os níveis de IL-1 β

foram medidos por ELISA.

Os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica de Pelotas (2010/15). Análise dos dados foi realizada no pacote estatístico SPSS considerando um valor de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como mostrado na tabela 1, dos 1100 indivíduos avaliados, 485 (44,1%) foram diagnosticados com DM e 615 (55,9%) foram considerados controles. Houve maior prevalência de DM em mulheres ($p < 0,001$) e tabagistas ($p < 0,001$). Indivíduos com diagnóstico de DM eram ligeiramente mais velhos que os controles ($p = 0,042$). Além disso, foi encontrada uma diferença significativa em relação à classe socioeconômica, com maior prevalência de pacientes com DM na classe baixa ($p = 0,037$). Além disso, apesar do baixo uso de medicação psiquiátrica em nossa população, os indivíduos com DM tiveram maior uso de medicação psiquiátrica quando comparados aos controles ($p < 0,001$).

Tabela 1: Características Sociodemográficas e Clínicas da Amostra de Acordo com o Diagnóstico da DM

Variáveis	Depressão Maior		
	Não	Sim	p-valor
Idade	25.69±0.21	26.35±0.23	0.042
Gênero (% mulheres)	307 (49.9)	319 (65.9)	<0.001
Etnia (% caucasianos)	490 (75.3)	369 (76.0)	0.829
Classe socioeconômica			0.037
Baixa	108 (17.6)	111 (23.0)	
Intermediária	310 (50.4)	243 (50.3)	
Alta	197 (32.0)	129 (26.7)	
Fumo (% sim)	119 (19.4)	139 (28.9)	<0.001
IMC (kg/m ²)	26.15±0.21	25.95±0.25	0.555
Medicamento psiquiátrico	22 (3.6)	52 (10.7)	<0.001
Doenças clínicas (% sim)	73 (11.9)	53 (10.9)	0.626
IL-1 β (pg/mL)	9.97±1.39	15.02±3.89	0.543
Total	615 (55.9)	485 (44.1)	

A distribuição dos genótipos de acordo com o diagnóstico é apresentada na tabela 2. Não foi encontrada associação entre o genótipo e o diagnóstico de DM ($p = 0,156$). Estes resultados foram confirmados após ajuste para idade, sexo, tabagismo, etnia e uso de medicação psiquiátrica. Os genótipos GC e GG

permaneceram não associados à DM (OR=1,105 IC95% 0,842-1,451; $p=0,472$; OR=0,722 IC95% 0,482-1,081; $p=0,114$, respectivamente). No modelo dominante, os indivíduos portadores do alelo G foram agrupados (CG/GG), mas não foi encontrada associação entre indivíduos CG/GG e diagnóstico MD ($p=0,723$), mesmo após o ajuste (OR=1,007 95% CI 0,777-1,304; $p=0,960$). Além disso, no modelo recessivo, o alelo C apresentou um valor de tendência para proteção contra DM (OR=0,711 IC 95% 0,501-1,01; $p=0,055$), o que não foi observado após análise ajustada para idade, sexo, tabagismo, etnia e uso de medicação psiquiátrica (OR=0,878 IC 95% 0,578-1,334; $p=0,543$). Não foram encontradas diferenças na frequência dos alelos C e G nos controles e indivíduos com DM ($p=0,345$).

Tabela 2: Genótipo e distribuição alélica de acordo com o diagnóstico de DM

Genótipos	Depressão Maior				
	Não	Sim	p	OR não ajustado (95%)/p*	OR ajustado (95%)/p#
rs10754558 SNP					
Genótipo					
CC	237 (38.5)	192 (39.6)	0.156	1	1
CG	281 (45.7)	236 (48.7)		1.037 (0.802-1.341)/0.784	1.105 (0.842-1.451)/0.472
GG	97 (15.8)	57 (11.8)		0.725 (0.497-1.059)/0.096	0.722 (0.482-1.081)/0.114
Modelo dominante					
CC	237 (38.5)	192 (39.6)	0.069	1	1
CG/GG	378 (61.5)	293 (60.4)		0.957 (0.750-1.222)/0.723	1.007 (0.777-1.304)/0.960
Modelo recessivo					
GG	97 (15.8)	57 (11.8)	0.770	1	1
CG/CC	518 (84.2)	428 (88.2)		0.711 (0.501-1.01)/0.055	0.878 (0.578-1.334)/0.543
Allele					
C	0.614	0.649	0.345	-	-
G	0.238	0.361		-	-

Adicionalmente, avaliou-se a interação entre o genótipo e diagnóstico de DM com níveis séricos de IL-1 β . Foi encontrado que indivíduos deprimidos e portadores do genótipo GG apresentaram níveis séricos mais altos de IL-1 β quando comparados aos indivíduos controles portadores deste genótipo e com aqueles portadores dos genótipos CC ($p=0,05$) ou CG ($p=0,01$), sugerindo que em pacientes com DM a presença do genótipo GG está associado a um aumento do perfil inflamatório.

4. CONCLUSÕES

Nosso estudo é inovador quanto a análise genética do NLRP3 na DM. A combinação do diagnóstico de DM e do genótipo GG pode estar associado a uma disfunção inflamatória mais forte, demonstrando a necessidade de maiores investigações entre polimorfismos e transtornos psiquiátricos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Cañadas-Lozano D, Bullón P *et al.* Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. **Pharmacol Res** 2017; 121: 114–121.

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK *et al.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biol Psychiatry** 2010; 67: 446–457.

Kigerl KA, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Popovich PG, Keane RW. Pattern recognition receptors and central nervous system repair. **Exp Neurol** 2014; 258: 5–16.

Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. **Neuropsychopharmacology** 2017; 42: 62–80.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents : The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. **Biol Psychiatry** 2008; 65: 732–741.

SCHRODER, K.; ZHOU, R.; TSCHOPP, J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger?. **Science**, v. 327, n. 5963, p. 296-300, 2010.