

GENÉTICA ASSOCIADA A DIVERSIDADE DE MICROBIOMA INTESTINAL DO HOSPEDEIRO E SEU EFEITO NO RISCO À ESQUIZOFRENIA

FERNANDO DIOGENES TEIXEIRA MEYER¹; THAIS MARTINS-SILVA²;
ANGÉLICA SALATINO-OLIVEIRA³; LUCIANA TOVO-RODRIGUES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – fdtmeyer@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thaismartins88@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul – geli.oliveira@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O microbioma intestinal representa o conjunto de microorganismos que habitam o conjunto intestinal humano. Além de fatores ambientais, a genética do hospedeiro se destaca como fator relevante para a modulação da microbiota intestinal de um indivíduo, já que algumas variações genéticas podem afetar a presença de certas espécies bacterianas no organismos (DUBOIS et al., 2019). Um estudo com gêmeos realizado por GOODRICH et al., 2016, revela que variações genéticas como os polimorfismos de nucleotídeos únicos (do inglês “single nucleotide polymorphism”, SNP) são capazes de produzir mudanças significativas na composição da microbiota intestinal.

A presença dessas comunidades bacterianas e sua relação simbiótica com o organismos humano, juntamente com a presença do nervo entérico no sistema gastrointestinal, formam um eixo triplo entre o microbioma, o intestino e o sistema nervoso central (SNC). Embora os mecanismos do eixo cérebro-microbioma intestinal ainda não tenham sido totalmente compreendido, estudos utilizando animais mostraram que o microbioma possui um importante papel na caracterização do comportamento ansioso (KANG et al., 2014). O eixo intestino-cérebro tem sido reconhecido por desempenhar um papel essencial na modulação do SNC e no desenvolvimento de várias doenças do SNC humano, incluindo a ESQ (KANJI et al., 2018). De acordo com ZHENG et al., 2019, interrupções do eixo microbioma-intestino-SNC, medidos pela diminuição do índice de diversidade alfa do microbioma ou por alterações da composição microbiana do intestino, foram associadas à ESQ em amostras clínicas de animais e de humanos.

A ESQ é um transtorno mental com sintomas que incluem alucinações e delírios assim como apatia e retraimento social, afetando o indivíduo tanto cognitivo como socialmente (DICKERSON, 2016). A ESQ tem origem multifatorial, com fatores genéticos e ambientais contribuindo para a sua susceptibilidade. Porém, a relação entre microbioma intestinal e o transtorno não é bem compreendida. É possível que fatores genéticos do hospedeiro modulem a microbiota intestinal e também sejam importantes para a susceptibilidade da ESQ. Em virtude disso, este estudo tem como objetivo avaliar a genética compartilhada entre ambos os fenótipos (diversidade da microbiota intestinal e ESQ) utilizando dados de estudos genômicos.

2. METODOLOGIA

Primeiramente foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de buscar por variantes genéticas do hospedeiro e ao microbioma intestinal nas bases de dados *PubMed* e *Web of Science* (abril de 2019). Os descritores utilizados na busca em ambas bases de dados foram: ((((((genetics) OR genetic association studies) OR genet*)) AND (((microbiota) OR gastrointestinal microbiome) OR microbiome))) AND human. Resumos de congressos; cartas de opinião; artigos de revisão; estudos *in silico* e *in vitro*; estudos de expressão e de metilação de DNA; relatos de casos clínicos; estudos que tratavam da microbiota de outros órgãos e/ou de outras espécies foram excluídos. A busca dos artigos foi realizada em pares, sendo primeiramente filtrados pelo título, seguido pelos resumos e por último a leitura dos artigos restantes na íntegra. Os casos discordantes foram resolvidos por um terceiro avaliador. Nesta busca foram incluídos apenas estudos de associação ampla do genoma, conduzidos em população saudáveis. A partir dos artigos selecionados, reunimos uma lista de variantes genéticas identificadas nos estudos e utilizamos a ferramenta SNIIPA (ARNOLD et al., 2015) para identificar os genes mais próximos das variantes encontradas, utilizando GRCh37 como genoma de referência e as frequências alélicas das amostras europeias do 1000 Genome Project.

Utilizando as informações disponíveis no Psychiatric Genomics Consortium (PGC), banco de dados de livre acesso que contém diversas informações sobre marcadores genéticos e distúrbios psiquiátricos, retiramos os dados referentes à ESQ para nossas análises (RIPKE et al., 2014).

A partir dos polimorfismos obtidos nos artigos incluídos na revisão, nós realizamos uma busca pelos polimorfismos e suas estatísticas referentes à associação com a ESQ nas estatísticas sumarizadas. Também realizamos uma análise de associação baseada em genes, pela qual analisamos a associação entre os genes relacionados à composição da microbiota intestinal e ESQ. Para essa análise foi utilizado o programa MAGMA 1.06 (DE LEEUW., 2015). Correção de múltiplos testes (Bonferroni) foi realizada para ambas as análises, levando em consideração o número de variantes genéticas e de genes incluídos. Para a análise de polimorfismos, foi utilizado $p=0,00025$ como valor limítrofe para a significância, enquanto para a análise de genes, o valor empregado foi $p=0,0006$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossa revisão incluiu 5 artigos que relacionavam alguma variação genética com a microbiota intestinal, onde encontramos inicialmente 201 variantes genéticas, anotadas em 83 genes codificantes de proteínas. Para a análise de associação baseada em polimorfismos, 196 variantes foram localizados nas estatísticas sumarizadas da ESQ. Após a correção de Bonferroni ($p=0,00025$), nenhuma variante foi associada à ESQ.

Para a análise de associação baseada a nível gênico, dos 83 genes analisados, 8 genes foram associados à ESQ : *ASIC2* (*Acid-sensing ion channel 2*), *KCND3* (*Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 3*),

ITSN1 (*Intersectin 1*), *SIPA1L3* (*Signal Induced Proliferation Associated 1 Like 3*), *RBMS3* (*RNA Binding Motif Single Stranded Interacting Protein 3*), *BANK1* (*B Cell Scaffold Protein with Ankyrin Repeats 1*), *CSMD1* (*CUB And Sushi Multiple Domains 1*) e *LHFPL3* (*LHFPL Tetraspan Subfamily Member 3*).

Os nossos achados estão de acordo com o relatado pela literatura (YARANDI et al., 2016), que sugere que as interações entre o microbioma intestinal e o SNC podem ser mediadas por meio da modulação da permeabilidade intestinal, pela secreção de moléculas bacterianas (que levam a respostas imunes do organismo, como inflamações) e pela modulação dos níveis de neurotransmissores no SNC, revelando possíveis mecanismos capazes de explicar a associação entre a composição da microbiota e à ESQ.

Os genes *ITSN1*, *KCND3*, *ASIC2* e *SIPA1L3*, associados tanto com à ESQ como à composição da microbiota intestinal, estão envolvidos em funções neuronais como na regulação da neurotransmissão, na reciclagem de vesículas sinápticas, na regulação da liberação de neurotransmissores e na modulação do número de sinapses (NOH et al., 2019; ZHA et al., 2009). Padrões de expressão gênica também mostram que os genes *ITSN1* e *SIPA1L3* são expressos de maneira similar tanto no cérebro como no intestino, enquanto que os genes *KCND3* e *ASIC2* se mostram mais expressivos no cérebro. Sabe-se também que o gene *CSMD1*, associado à ESQ tanto neste estudo como em um estudo anterior (HAVIK et al., 2011), pode estar relacionado com mediadores da função cerebral relacionado à processos cognitivos como memória e aprendizado.

O gene *BANK1*, relacionado ao nosso sistema imunológico, está envolvido na mobilização de cálcio induzido por receptor de células B, um tipo de célula linfocitária. De acordo com GUO et al., 2009, polimorfismos nesse gene são associados com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico. Esses achados estão de acordo com o mecanismo de susceptibilidade à ESQ sugerido pela literatura, que envolve a regulação imunológica, já que há um espectro de disfunções imunológicas na ESQ relacionadas a processos inflamatórios que podem ser causados por fatores externos e endógenos (por exemplo, bactérias hospedeiras) (YARANDI et al., 2016).

4. CONCLUSÕES

Nossos resultados sugerem uma ligação entre certos genes relacionados com a modulação da microbiota intestinal e à ESQ. Respostas biológicas envolvendo neurotransmissores e o sistema imune foram os aspectos mais relevantes que encontramos ao realizar esse estudo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DUBOIS T, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Zdanowicz N. Role of gut microbiota in the interaction between immunity and psychiatry: a literature review. *Psychiatr Danub*. 2019 Sep;31(Suppl 3):381-385.

GOODRICH, Julia K.; DAVENPORT, Emily R.; BEAUMONT, Michelle; JACKSON, Matthew A.; KNIGHT, Rob; OBER, Carole; SPECTOR, Tim D.; BELL, Jordana T.; CLARK, Andrew G.; LEY, Ruth E.. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 731-743, maio 2016.

KANG, Silvia S et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. **Molecular Neurodegeneration**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.36-48, 2014.

KANJI, S. et al. The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain. **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 268, n. 1, p.3-15, 17 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

ZHENG, Peng et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. **Science Advances**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.1-11, fev. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

DICKERSON, Faith; SEVERANCE, Emily; YOLKEN, Robert. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 62, p. 46-52, maio 2017. Elsevier BV.

RIPKE, S.. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. **Nature**, [S.L.], v. 511, n. 7510, p. 421-427, jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC.

LEEuw, Christiaan A. de; MOOIJ, Joris M.; HESKES, Tom; POSTHUMA, Danielle. MAGMA: generalized gene-set analysis of gwas data. **Plos Computational Biology**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 1-19, 17 abr. 2015. Public Library of Science (PLoS).

YARANDI, Shadi s; A PETERSON, Daniel; TREISMAN, Glen J; MORAN, Timothy H; PASRICHA, Pankaj J. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. **Journal Of Neurogastroenterology And Motility**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 201-212, 30 abr. 2016. The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility.

NOH, Wonjun; PAK, Sojeong; CHOI, Geunho; YANG, Sungchil; YANG, Sunggu. Transient Potassium Channels: therapeutic targets for brain disorders. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, [S.L.], v. 13, p. 1-14, 13 jun. 2019. Frontiers Media SA.

ZHA, X.-M.; COSTA, V.; HARDING, A. M. S.; REZNIKOV, L.; BENSON, C. J.; WELSH, M. J.. ASIC2 Subunits Target Acid-Sensing Ion Channels to the Synapse via an Association with PSD-95. **Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 29, n. 26, p. 8438-8446, 1 jul. 2009.

HÅVIK, Bjarte; HELLARD, Stephanie Le; RIETSCHHEL, Marcella; LYBÆK, Helle; DJUROVIC, Srdjan; MATTHEISEN, Manuel; MÜHLEISEN, Thomas W.; DEGENHARDT, Franziska; PRIEBE, Lutz; MAIER, Wolfgang. The Complement Control-Related Genes CSMD1 and CSMD2 Associate to Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 35-42, jul. 2011. Elsevier BV.