

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE MICRORRNAS DE GESTANTES COM DEPRESSÃO

MATHEUS PENNA REY LOUREIRO¹; EDUARDA DA SILVA TAVARES²;
AUGUSTO BÖHM CASARIN²; LUCAS MAURENTE BICA²; MAX DOS SANTOS
AFONSO²; CAMILA PERELLÓ FERRÚÁ³

¹Universidade Católica de Pelotas – matheus.loureiro@sou.ucpel.edu.br

²Universidade Católica de Pelotas – eduarda.tavares@sou.ucpel.edu.br

²Universidade Católica de Pelotas – augusto.casarin@sou.ucpel.edu.br

²Universidade Católica de Pelotas – lucas.bica@sou.ucpel.edu.br

²Universidade Católica de Pelotas – max.afonso@sou.ucpel.edu.br

³Universidade Católica de Pelotas – camila.ferrua@sou.ucpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

MicroRNAs são pequenos RNAs endógenos que regulam a expressão gênica pós-transcricional (HE; HANNON, 2004). Estes têm um papel fundamental nas funções regulatórias durante atividades fisiológicas. Mudanças nos níveis de expressão dessas moléculas podem desenvolver várias patologias (RUPAIMOOLE; SLACK, 2017), como a depressão (FERRÚA, 2019).

Recentemente, uma revisão sistemática sugeriu que mais de 50 microRNAs tem sua expressão alterada em pacientes com depressão quando comparados aos pacientes controle. A partir de análises de bioinformática, observou-se 29 vias de sinalização celular estatisticamente significantes, representando um avanço na direção do entendimento do complexo papel dos microRNAs na depressão (FERRÚA, 2019).

Sabe-se que esta é uma doença crônica debilitante com efeitos nocivos, que prejudica a qualidade de vida (SMITH, 2014). Outrossim, essa doença tem sido um tema cada vez mais recorrente na sociedade, pois devido as medidas de isolamento social, a pandemia do COVID-19 comprometeu a saúde mental de diversas pessoas, aumentando os índices depressivos (DALY; ROBINSON, 2022). A depressão durante a gravidez pode afetar diferentes aspectos do binômio mãe-bebê (GRACE, 2003). Por conseguinte, microRNAs envolvidos nessa doença podem também regular o desenvolvimento gestacional (YANG, 2019). Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a expressão dos microRNAs durante a gravidez em mulheres com depressão.

2. METODOLOGIA



Design do estudo

Esse estudo transversal investigou 213 gestantes entre 15 e 49 anos, entre 2016 e 2018 (Protocolo do comitê de ética em pesquisa: 1.729.653). Todas participantes foram avaliadas para depressão usando as ferramentas MINI 5.0 e BDI-II e também foi aplicado um questionário sociodemográfico.

Extração total do RNA

O total de RNA foi extraído do soro humano usando mirVana PARIS kit (Thermo Fisher Scientific) de acordo com o protocolo do fabricante.

qRT-PCR

Foram quantificados os parâmetros de expressão dos seguintes microRNAs: hsa-microRNA-16-5p, hsa-let-7d-3p, hsa-microRNA-432-5p, hsa-microRNA-451a e has-microRNA-221-3p. O microRNA-17–5p foi usado como controle endógeno.

Análise bioinformática

O microRNA-221-3p foi inserido no software DIANA Tools, mirPath v.3. As interações do conjunto de dados escolhidas foi a TarBase v7.0.

Análise estatística

Os dados foram duplamente digitados no EpiData. Um teste ANOVA unidirecional foi utilizado para comparar o ΔCt médio da expressão de microRNAs em gestantes com e sem depressão. A regressão linear da expressão do microRNA-221-3p foi utilizada para todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ quando associadas à exposição e ao desfecho. Valores de $p < 0,05$ foram estatisticamente significativos. Na análise bioinformática foi utilizado o Teste Exato de Fisher (p de 0,05).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre as 213 mulheres grávidas 40 eram deprimidas. Não se observou nenhuma associação entre idade, educação, classe social e vida com parceiro em mulheres deprimidas e não deprimidas durante a gravidez ($p > 0,05$). A idade gestacional em semanas não foi significativamente diferente entre mulher deprimidas e não deprimidas. O microRNA-221-3p foi o único a apresentar redução significativa nos seus níveis de expressão em mulheres deprimidas. Na análise de regressão linear ajustada as variáveis depressão, episódio depressivo passado, idade, educação, classe social, viver com parceiro e idade gestacional por biometria fetal foram associados com o microRNA-221-3p. Já a análise de bioinformática

revelou que o microRNA-221-3p está relacionado com 15 vias de sinalização celular.

Em consonância com a literatura a expressão baixa do microRNA-221-3p durante a gravidez está associada à depressão, sendo esse um biomarcador da doença (FENG, 2019). Acerca da análise bioinformática destaca-se a via da neurotrofina apoiada pelo fator neurotrófico derivado do cérebro, que tem um papel fundamental na manutenção sináptica, na plasticidade e sobrevivência neuronal (DWIVEDI, 2009). A via de sinalização MAPK relaciona-se à depressão regulando respostas celulares, incluindo neuroplasticidade, sobrevivência e apoptose (PEARSON, 2001).

Durante a gravidez a mulher é mais vulnerável ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas como a depressão (BOSCH, 2007). Nesse sentido, o microRNA-221-3p mostrou associação com a via o da prolactina, hormônio adaptativo, responsável pela lactogênese. Além disso, a prolactina regula diversos processos fisiológicos, como angiogênese e resposta imune (IGNACAK, 2012). Além disso, a prolactina modula circuitos neurais para eliminar o estresse, interferindo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e desencadeando um humor positivo (HEINRICHS, 2001).

4. CONCLUSÕES

Os baixos níveis de expressão do microRNA-221-3p durante a gravidez possuem associação estatisticamente significativa com a depressão e com 15 vias de sinalização celular. Contudo, um aprofundamento na referida área faz-se necessário.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. **Nat Rev Genet**, v.5, n.7, p. 522-31, 2004.
2. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. **Nat Rev Drug Discov**, v.16, n.3, p.203-22, 2017.
3. Ferrúa CP, Giorgi R, da Rosa LC, do Amaral CC, Ghisleni GC, Pinheiro RT, et al. MicroRNAs expressed in depression and their associated pathways: A systematic review and a bioinformatics analysis. **J Chem Neuroanat**, v.100, p.101650, 2019.
4. Smith K. Mental health: a world of depression. **Nature**, v.515(7526), p.180-181, 2014.



5. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. **Lancet**, v.399, p.518, 2022.
6. Grace SL, Evindar A, Stewart DE. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. **Arch Womens Ment Health**. v.6, n.4, p.263-74, 2003.
7. Yang Y, Li H, Ma Y, Zhu X, Zhang S, Li J. MiR-221-3p is down-regulated in preeclampsia and affects trophoblast growth, invasion and migration partly via targeting thrombospondin 2. **Biomed Pharmacother**, v.109, p.127-34, 2019.
8. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v.5, p.433-449, 2009
9. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen- activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. **Endocr Rev**, v.22, n.2, p.153-83, 2001.
10. Bosch OJ, Müsch W, Bredewold R, Slattery DA, Neumann ID. Prenatal stress increases HPA axis activity and impairs maternal care in lactating female offspring: implications for postpartum mood disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v.32, n.3, p.267-78, 2007.
11. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin--not Only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. **J Physiol Pharmacol**, v.63, n.5, p.435-443, 2012.
12. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Neumann I, Wagner S, Kirschbaum C, Ehlert U, et al. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.10, p. 4798-4804, 2001.