

METILAÇÃO DO GENE BDNF E SUA RELAÇÃO COM O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Wilziele Donda Garcia¹; Elenice Stroparo²

Resumo

A depressão é uma doença heterogênea, exige avaliação e tratamento com um profissional e estima-se que até 2020 seja uma das principais causas de inabilidade física e intelectual. Este trabalho é um artigo de revisão com o objetivo de compilar alguns estudos já publicados sobre a ligação entre a metilação do DNA no gene BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e o transtorno depressivo maior, com o intuito de trazer novos insights sobre sua patogênese e também verificar a viabilidade do uso de biomarcadores para esta doença. Há evidências crescentes de que as anormalidades dos mecanismos epigenéticos de expressão gênica são a causa desta desordem, ao contrário do que anteriormente se pensava, não são somente os neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina que desempenham um papel para o desenvolvimento da depressão. A epigenética é caracterizada por mudanças na expressão gênica sem interferir na composição química do DNA e a metilação é um dos processos epigenéticos mais importantes e bem conhecidos. O gene BDNF codifica uma proteína de mesmo nome responsável pela plasticidade neuronal e estudos apontam que em pessoas depressivas há uma diminuição considerável desta proteína no cérebro devido à hipermetilação do promotor deste gene e ainda, que a quantidade expressa no cérebro é diretamente correlacionável com a quantidade presente em sangue e saliva. Portanto, há necessidade de pesquisas mais aprofundadas para confirmar esta relação e possivelmente desenvolver exames que utilizem a proteína BDNF como biomarcador para diagnóstico de depressão. O papel do biomédico neste contexto é de extrema importância, tanto para estudos futuros quanto para o desenvolvimento de testes diagnósticos que utilizem este possível biomarcador.

Palavras-chave: Depressão. Epigenética. Metilação. Biomarcador.

Abstract

Depression is a heterogeneous disease, requires professional evaluation and treatment and it is estimated that by 2020 it will be one of the main causes of physical and intellectual disability. This review article intent to compile some studies already published on the link between DNA methylation in the BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) gene and major depressive disorder with the aim of bringing new insights about its pathogenesis and also to verify the viability of the use of biomarkers for this disease. There is increasing evidence that abnormalities of the epigenetic mechanisms of gene expression are the cause of this disorder, instead of what was previously thought, it is not only the neurotransmitters serotonin, dopamine and noradrenaline that play a role in the development of depression. Epigenetics is characterized by changes in gene expression without interfering with the chemical composition of DNA and methylation is one of the most important and well known epigenetic processes. The BDNF gene encodes a same name protein responsible for neuronal plasticity and studies indicate that in depressed people there is a considerable decrease of this protein in the brain due to hypermethylation of the promoter of this gene and also that the amount expressed in the brain is directly correlated with the amount present in blood and saliva. Therefore, there is a need for further research to confirm this correlation and possibly to develop tests that use the BDNF protein as a biomarker for the diagnosis of depression. The role of the biomedical scientists in this context is extremely important, both for future studies and for the development of diagnostic tests that use this possible biomarker.

Keywords: Depression. Epigenetic. Methylation. Biomarker.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina na Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR)

² Farmacêutica Bioquímica, Professora da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR)

1 Introdução

O maior desafio nas pesquisas no campo da saúde mental é entender como diferentes estímulos, como fatores ambientais, sociais, características psicológicas, expressão gênica (epigenética) e arquitetura cerebral estão envolvidos no bem-estar e no desenvolvimento de transtornos psicológicos (RENZI *et al.*, 2018).

O Transtorno Depressivo Maior é caracterizado por tristeza persistente, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou desvalorização, mudanças no sono, peso, apetite e diminuição da concentração. Mais de 300 milhões de pessoas no mundo vivem com depressão (PEÑA e NESTLER, 2018).

Até recentemente, os neurotransmissores noradrenalina, dopamina e serotonina eram o foco principal nas pesquisas da patogênese da depressão, porém, há evidências crescentes de que as anormalidades dos mecanismos epigenéticos de expressão gênica são a causa desta desordem (PEEDICAYIL e KUMAR, 2018).

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a ligação entre a metilação do DNA no gene BDNF e a depressão, pois, o estudo destes mecanismos pode trazer novos *insights* sobre a patogênese da depressão e também viabilizar o uso de biomarcadores para esta doença.

2 Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura sobre metilação de DNA e sua ligação com o transtorno depressivo maior, utilizando-se as bases de dados Science Direct e Pubmed. Para seleção dos artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: *epigenetic, depression, major depressive disorder, DNA methylation, Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). O período da pesquisa bibliográfica foi entre agosto e setembro de 2018 e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.

3 Discussão

3.1 Transtorno depressivo maior

Depressão é uma síndrome complexa e heterogênea. Suas causas não podem ser, simplesmente, apontadas como biológicas nem externas, sendo uma junção de fatores genéticos, neurobiológicos, ambientais e culturais. Embora fatores genéticos hereditários tenham um papel importante, uma significativa proporção do risco de desenvolver depressão é atribuída à fatores ambientais e situações de stress (PEÑA e NESTLER, 2018).

Pacientes com transtorno depressivo têm elevado risco de desenvolver comorbidades como abuso ou dependência de álcool, síndrome do pânico, transtorno obsessivo compulsivo, e transtorno

de ansiedade. Deficiências cognitivas, caracterizadas por dificuldade de concentração ou de tomada de decisões, ocorre em aproximadamente dois terços dos pacientes com depressão. Deficiências cognitivas são normalmente associadas com baixa resposta ao tratamento. Este transtorno é comumente mal diagnosticado, mal reconhecido e mal tratado pelos médicos (PEEDICAYIL e KUMAR, 2018).

A depressão pode afetar pessoas de qualquer idade e pode persistir, ou reincidir, por toda a vida, sendo que mulheres são, aproximadamente, 50% mais suscetíveis que homens em desenvolver depressão (PEÑA e NESTLER, 2018).

Muitas doenças psiquiátricas podem ser descritas como altamente herdáveis, entretanto, a depressão é uma exceção, tendo a menor taxa de transmissão genética entre os transtornos psiquiátricos (RENZI *et al.*, 2018). A hereditariedade genética da depressão é, aproximadamente, 35% - 40% (PEÑA e NESTLER, 2018).

A incidência de depressão durante a vida varia de 5% a 17%, com uma média de 12%, tornando-a o distúrbio psicológico mais comum. Seu diagnóstico é baseado em: mudanças de humor, caracterizadas por tristeza ou irritabilidade e acompanhada por mudanças psicológicas como distúrbios do sono, apetite ou desejo sexual, constipação, perda da capacidade de sentir prazer no trabalho ou com amigos, choro, pensamentos suicidas. Estas mudanças devem permanecer por pelo menos duas semanas e interferir com o trabalho e relações pessoais (PEEDICAYIL e KUMAR, 2018).

Estudos epidemiológicos sobre depressão são datados desde a década de 1920 (RENZI *et al.*, 2018).

A OMS estima que em 2020 a depressão seja uma das duas principais causas mundiais de insuficiência física e intelectual (CHEN *et al.*, 2017).

3.2 Epigenética

Estudos recentes têm mostrado que mecanismos epigenéticos são tão importantes quanto a predisposição genética no desenvolvimento de depressão. São necessárias interações complexas entre genética e fatores ambientais para poder determinar a suscetibilidade dos indivíduos à depressão (CHEN *et al.*, 2017).

Diferente das mutações genéticas, se um fenótipo é causado por um fenômeno epigenético, como metilação do DNA, ele pode ser quimicamente desfeito (RENZI *et al.*, 2018).

Mecanismos epigenéticos têm um papel crucial na regulação da expressão gênica durante e depois de exposição a fatores ambientais durante toda a vida dos mamíferos. Metilação do DNA, remodelação da cromatina e RNAs não codificantes são os mecanismos epigenéticos mais bem conhecidos e estudados, porém, não são independentes e interagem entre si formando um complexo sistema dinâmico e finamente regulado de expressão gênica (RUTTEN, 2018).

A neuroepigenética evidencia mecanismos epigenéticos com papéis cruciais nas funções cerebrais, tanto saudáveis quanto patológicas, não somente durante toda a vida, mas também através de gerações e da evolução (SNIJDERS *et al.*, 2018).

O epigenoma é suscetível a fatores externos, mesmo no nível molecular, podendo resultar em alterações de longo prazo na expressão gênica. Fatores como nutrição, exposição à fármacos e stress são capazes de produzir mudanças epigenéticas tanto positivas quanto negativas, com efeitos duradouros no desenvolvimento humano, metabolismo e saúde (RENZI *et al.*, 2018).

3.3 Metilação do DNA

A metilação do DNA é uma das mais importantes modificações epigenéticas e sua associação com a depressão foi provada por diversos estudos (CHEN *et al.*, 2017).

É um dos mecanismos que podem alterar a estrutura do DNA por ligações covalentes de um grupo metil a posição C5 da citosina (5mC), predominantemente nos sítios de citosina-guanina (CpG) afetando a transcrição sem alterar a sequência. As ilhas CPG tendem a serem hipometiladas nas células somáticas normais (PEÑA e NESTLER, 2018).

A metilação é essencial para garantir a repressão da transcrição de elementos repetidos e está presente no controle da expressão gênica, inativação do cromossomo X, *imprinting* genômico, supressão do transposon, regulação da estrutura da cromatina, silenciamento de genes retrovirais e manutenção da memória epigenética em células normais (CHEN *et al.*, 2017).

A hipermetilação de promotores de genes normalmente inibe a expressão gênica, podendo tanto bloquear o acesso aos ativadores da transcrição e da RNA polimerase II ao sítio de início, ou ligar proteínas ao sítio metil-CpG para recrutar repressores transcricionais, modificando a cromatina para um estado de silenciamento (PEÑA e NESTLER, 2018).

O processo de metilação depende de doadores do grupo metil, encontrados nos nutrientes, como ácido fólico, metionina e colina, e de DNA metiltransferases (DNMT), que tanto catalisam o processo de metilação do DNA (DNMT3), quanto fazem a manutenção do processo de metilação na divisão celular e reparo de DNA (DNMT1) (PEÑA e NESTLER, 2018).

Estudos recentes têm mostrado que uma significativa porção da metilação do DNA ocorre em sítios não CpG e que esta metilação pode tanto induzir quanto suprimir a expressão gênica (PEÑA e NESTLER, 2018).

Evidências sugerem que a hipermetilação das ilhas CpG está associada com o silenciamento gênico, e o contrário, a hipometilação, promove a transcrição (CHEN *et al.*, 2017).

Até recentemente, a metilação do DNA era considerada uma modificação permanente que só poderia ser reduzida nos tecidos por mecanismos passivos, como falha para manter a metilação em células filhas. No entanto, a metilação é um processo reversível, que utiliza enzimas chamadas DNA demetilase, da família TET para desfazer o processo (PEÑA e NESTLER, 2018).

O estudo das correlações moleculares da depressão em humanos requer acesso a tecidos biológicos relevantes de pacientes humanos. Vários estudos utilizam tecidos periféricos de fácil obtenção, como sangue ou saliva, mas o principal substrato da depressão está no cérebro (PEÑA e NESTLER, 2018). No entanto, estudos têm indicado que a proporção de metilação de DNA

encontrado no sangue pode ter uma ligação direta com a proporção de metilação no cérebro (RUTTEN, 2018).

3.4 BDNF

O gene BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), localizado no cromossomo 11, região p13-14, fornece as instruções para a fabricação de uma proteína, de mesmo nome, encontrada no cérebro e na medula espinhal. Esta proteína promove a sobrevivência dos neurônios desempenhando papéis no crescimento, maturação, diferenciação e manutenção destas células. No cérebro, a proteína BDNF é ativada durante as sinapses. As sinapses podem mudar e se adaptar com o tempo. Esta característica é chamada de plasticidade e a proteína BDNF ajuda a regular a plasticidade sináptica (CATTANEO *et al*, 2016).

O BDNF é membro da família das neurotrofinas (KADER *et al*, 2017) e tem sido extensivamente estudado no transtorno depressivo maior e suas variações genéticas têm sido associadas tanto com a etiologia da doença quanto com a resposta aos tratamentos antidepressivos (RENZI *et al.*, 2018).

A proteína BDNF atravessa a barreira hematoencefálica e seus níveis no soro e plasma são altamente correlacionáveis com os níveis do líquido cefalorraquidiano e cérebro (KNORR *et al*, 2017). Pelo menos 20 estudos já examinaram a associação da metilação do DNA do gene BDNF no sangue e/ou saliva de humanos com o desenvolvimento de depressão. A maioria destes estudos encontrou um aumento na metilação dos promotores I ou VI do BDNF (PEÑA e NESTLER, 2018).

Entre as várias mudanças epigenéticas encontradas, a mais consistente parece ser a hipermetilação do promotor do gene BDNF. Esta hipermetilação pode levar a uma expressão reduzida da proteína BDNF, e conseqüentemente baixos níveis da mesma (PEEDICAYIL e KUMAR, 2018) e alguns estudos demonstraram que a redução dos níveis da proteína BDNF no cérebro, causada por stress, pode causar depressão e, ainda, que a aplicação de drogas antidepressivas *in vitro* aumentam os níveis de BDNF, confirmando a associação entre BDNF e a fisiopatologia da depressão (CHEN *et al.*, 2017).

Há, porém, uma dificuldade em distinguir se a diminuição de BDNF não só contribui para a depressão, como a depressão também contribui para uma diminuição do BDNF (KNORR *et al*, 2017).

Conclusão

Ainda não foi possível confirmar a correlação da expressão do BDNF com a depressão, apesar de muitos estudos apontarem nessa direção. Mais pesquisas devem ser conduzidas para elucidar as lacunas restantes.

O papel do biomédico é fundamental para futuras pesquisas na área, tanto para confirmação da correlação quanto para desenvolvimento de exames que utilizem a proteína BDNF como

biomarcador em sangue e/ou saliva humana.

Referências

CATTANEO, A.; CATTANE, N.; BEGNI, V.; PARIANTE, C.M.; RIVA, M.A. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, v. 6 , p. 1-10 ,2016.

CHEN, Dongmei; MENG, Lin; PEI, Fei; Zheng, Yang; LENG, Jiyun. A review of DNA methylation in depression. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2017. *no prelo*.

FIORI, Laura M.; LIN, Rixing; JU, Chelsey; BELZEAUX, Raoul; TURECKI, Gustavo. Using Epigenetic Tools to Investigate Antidepressant Response. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2018. *no prelo*.

KADER, F.; GHAI, M.; MAHARAJ, L. The effects of DNA methylation on human psychology. *Behavioural Brain Research*, v. 346, p. 47-65, 2018.

KNORR, U.; SØNDERGAARD, M.H.G.; KOEFOED, P.; JØRGENSEN, A. Increased blood BDNF in healthy individuals with a family history of depression. *Psychiatry Research*, v. 256, p. 176-179, 2017.

PEEDICAYIL, Jacob; KUMAR, Aniket. Epigenetic Drugs for Mood Disorders. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v.157, p.151-166, 2018.

PEÑA, Catherine J.; NESTLER, Eric J. Progress in Epigenetics of Depression. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v.157, p.41-61, 2018.

RUTTEN, Bart P.F. Neuroepigenetics of Mental Illness: The Inside Outs of the Outside Within. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2018. *no prelo*.

RENZI, Chiara; PROVENCAL, Nadine; BASSIL, Katherine C.; EVERS, Kathinka; KIHLMOM, Ulrik; RADFORD, Elizabeth J.; KOUPIL, Ilona; MUELLER-MYHSOK, Bertram; HANSSON, Mats G.; RUTTEN, Bart P.F. From Epigenetics Associations to Biological and Psychosocial Explanations in Mental Health. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2018. *no prelo*.

SNIJDERS, Clara; BASSIL, Katherine; NIJS, Laurence de. Methodologies of Neuroepigenetic Research: Background, Challenges and Future Perspectives. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2018. *no prelo*.