



ANÁLISE DA RELAÇÃO DE POLIMORFISMOS DOS GENES ADORA2A E BDNF E POSSÍVEL CORRELAÇÃO NO DESEMPENHO EM ATIVIDADES COGNITIVAS DE JOVENS UNIVERSITÁRIOS

Rodrigo Righi Depoli dos Santos (IC) e Camila Sacchelli Ramos (Orientador).

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A cognição refere-se aos processos mentais que ocorrem no córtex cerebral, como memória, raciocínio e consciência (GOLDBERG, 2001; COLTHEART, 2004). O BDNF é uma neurotrofina que atua diretamente na memória e atenção (FUNAKOSHI, 1993; SNIDER, 1998). O polimorfismo mais estudado desse gene é o Val66Met, que resulta da substituição de guanina por adenina, convertendo o códon 66 de GUG (Val) para AUG (Met) (EGAN et al., 2003). Essa alteração afeta a secreção da neurotrofina, podendo impactar negativamente a cognição (SANCHEZ, 2011). Outro gene relacionado à cognição é o ADORA2A, que apresenta o polimorfismo 1976T>C (rs5751876), onde o nucleotídeo T é substituído por C na posição 1976 (ERBLANG et al., 2019). Estudos de Diógenes et al. (2011) e Tebano et al. (2008) indicam uma associação entre o gene ADORA2A e o BDNF. Este estudo teve como objetivo analisar os polimorfismos Val66Met do BDNF e 1976T>C do ADORA2A, investigando sua correlação com o desempenho cognitivo em jovens universitários. Foi utilizada uma amostra composta por participantes do projeto “Sucesso Acadêmico”, um programa de extensão da UPM, onde dados sociodemográficos e epidemiológicos já foram coletados. A genotipagem do ADORA2A foi realizada por PCR alelo-específico (em padronização), enquanto a do BDNF Val66Met foi feita por PCR-RFLP. Para o BDNF, foram encontrados os genótipos Val66Val (55,76%), Val66Met (36,53%) e Met66Met (7,69%). Observamos uma frequência alélica A (0,26) maior que de outras populações na literatura. Esta é uma coleta inicial de dados e estudos futuros com uma amostragem maior serão realizados.

Palavras-chave: BDNF. ADORA2A. Cognição.



ABSTRACT

Cognition refers to the mental processes that occur in the cerebral cortex, such as memory, reasoning, and consciousness (GOLDBERG, 2001; COLTHEART, 2004). BDNF is a neurotrophin that directly influences memory and attention (FUNAKOSHI, 1993; SNIDER, 1998). The most studied polymorphism of this gene is Val66Met, which results from the substitution of guanine for adenine, converting codon 66 from GUG (Val) to AUG (Met) (EGAN et al., 2003). This alteration affects the secretion of the neurotrophin, potentially impacting cognition negatively (SANCHEZ, 2011). Another gene related to cognition is ADORA2A, which presents the 1976T>C polymorphism (rs5751876), where nucleotide T is replaced by C at position 1976 (ERBLANG et al., 2019). Studies by Diógenes et al. (2011) and Tebano et al. (2008) indicate an association between the ADORA2A gene and BDNF. This study aimed to analyze the Val66Met polymorphisms of BDNF and 1976T>C of ADORA2A, investigating their correlation with cognitive performance in young university students. The sample was composed of participants in the “Academic Success” project, an extension program at UPM, where sociodemographic and epidemiological data have already been collected. Genotyping of ADORA2A was performed by allele-specific PCR (under standardization), while BDNF Val66Met was genotyped by PCR-RFLP. For BDNF, the genotypes Val66Val (55.76%), Val66Met (36.53%), and Met66Met (7.69%) were found. We observed an A allele frequency (0.26) higher than that of other populations reported in the literature. This is an initial data collection, and future studies with a larger sample size will be conducted.

Keywords: BDNF. ADORA2A. Cognition.

1. INTRODUÇÃO

Qualidade de vida (QV) é um conceito complexo e multifacetado que tem sido utilizado para estudar diferentes aspectos da vida das pessoas, incluindo bem-estar físico e psicológico, independência financeira, relações sociais, crenças pessoais e situação de vida (KARIMI e BRAZIER, 2016). Estudos demonstraram que estudantes universitários, exibem níveis mais baixos de QV do que a população em geral (RAMÓN-ARBUÉS et al, 2022). Os trabalhos de Ramos-Dias et al (2010) e Lins et al (2016) sugeriram que o primeiro e o último anos de universidade são especialmente pontuados por situações estressantes, fato que pode levar a mudanças na qualidade de vida de um ano para o outro. Dentre os fatores que influenciam a QV da população em geral e tem sido alvo de pesquisa entre a população universitária temos o estresse, dieta, atividade física, tabagismo, ingestão de álcool, hábitos de sono e satisfação com os estudos (RAMÓN-ARBUÉS et al, 2022; ACHANGWA et al, 2022; FAÍLDE GARRIDO et al, 2019).

O Programa de Extensão – “Sucesso Acadêmico: Promoção de Boas Práticas de Vida e de Estudo para o Desenvolvimento Acadêmico-Profissional”, tem investigado os efeitos de alguns determinantes fisiológicos e psicológicos no desempenho acadêmico de estudantes universitários. Diversos fatores, intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (prática de atividades físicas) ao aluno, podem influenciar a dinâmica ensino-aprendizagem e contribuir assim para um bom desempenho acadêmico e profissional (RAMOS et al, 2019).

Os efeitos fenotípicos associados ao polimorfismo Val66Met do gene BDNF demonstram sua influência na atenção e memória (EGAN et al., 2003; LIU et al., 2020), e na atividade das células do hipocampo (KAMBEITZ, 2012), de modo a sugerir a influência deste polimorfismo nas funções cognitivas. Sebastião et al., (2011), sugeriram que a interação dos receptores A2A (do gene ADORA2A) é necessária para a maioria das ações sinápticas e regulação dos níveis de BDNF encefálico, enquanto o estudo de Tebano et al. (2008), mostra que o BDNF se relaciona com receptores A2A do gene ADORA2A. Esse em questão também possui polimorfismos como o 1976T>C, que pode desencadear efeitos negativos nas atividades cognitivas.

Assim neste projeto pretende-se analisar a frequência de duas variantes genéticas, o polimorfismo Val66Met do gene BDNF e o polimorfismo 1976T>C do gene ADORA2A em uma população de jovens universitários e verificar a sua possível correlação com as funções cognitivas previamente analisadas no programa Sucesso Acadêmico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A cognição é o termo usado para se referir a atividades e processamentos que ocorrem no córtex cerebral, mais especificamente no córtex pré-frontal, área que se encontra na parte anterior do lobo frontal do cérebro. Ele é responsável pela memória, raciocínio, consciência, percepção e influência na personalidade e emoções (GOLDBERG 2001; COLTHEART, 2004).

De acordo com o estudo de Stuss e Benson (1984), o córtex pré-frontal é responsável pela recepção das informações do meio externo, devido a conexões diretas a outros córtices que por sua vez, captam as informações através dos sentidos. O córtex pré-frontal lateral possuiu uma imensa quantidade de conexões tanto com partes corticais como subcorticais e por isso, sua relevância nas atividades cognitivas é muito alta, pois desempenha um papel muito importante (FUSTER, 2000). É neste córtex, em que ocorrem as atividades relacionadas com memória sensorial, que é importante na hora de tomada de decisões e a memória de curto prazo, diferente do hipocampo e córtex temporal, onde temos a memória de longo prazo (DA SILVA et al., 2013).

A atenção, é fundamental quando estamos resgatando alguma informação na nossa memória. A relação entre atenção e memória, resulta na capacidade de reorganização funcional das células neuronais, ou seja, resulta na plasticidade. A capacidade da plasticidade, se dá através de estímulos do ambiente, como o aprendizado ou qualquer que seja o estímulo, que faz com que as células realizem uma reorganização, influenciando nas sinapses (BEAR et al., 2002; LUNDY-EKMAN, 2008).

O BDNF é uma neurotrofina, que atua diretamente em atividades cognitivas, como memória e atenção, além de fazer a manutenção dos neurônios, ela é sintetizada principalmente no tecido nervoso, mas também em menores quantidade no músculo esquelético (FUNAKOSHI, 1993; SNIDER, 1998). Sua presença no córtex pré-frontal e hipocampo é abundante em mamíferos (KAREGE; SCHWALD; CISSE, 2002). Em razão do antigo surgimento da molécula e um alto grau de conservação, polimorfismos podem não ser algo vantajoso, principalmente pela importância que o BDNF desenvolveu durante o tempo, como proteção contra morte de neurônios no hipocampo e funcionamento das sinapses (GOTZ, 1992; REICHARDT, 2006; PRINGLE, 1996).

Polimorfismos do gene BDNF, como por exemplo um dos mais estudados deles, o Val66Met (rs6265), é resultado da substituição guanina por adenina, tornando o códon 66 que era GUG (Val) em AUG (Met) (EGAN et al., 2003). Esse polimorfismo desenvolve consequências no volume e funcionamento do hipocampo, além de aumentar o risco de desenvolver distúrbios neuropsiquiátricos, podendo resultar em efeitos negativos na cognição.

Também são associados a sentimentos, que por sua vez também podem influenciar em resultados de testes mentais (KENNEDY et al, 2009; SANCHEZ, 2011).

Outro gene que tem recebido atenção por possuir relação com cognição é o ADORA2A, que é um codificante dos receptores de adenosina A2A (ORSINI, 2021). Seu lócus é localizado no 22 cromossomo e ele possuiu uma variedade de polimorfismos SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) (ERBLANG et al., 2019).

Um estudo realizado em ratos por Diógenes et al., (2011), mostrou que a ativação dos receptores de adenosina A2A (do gene ADORA2A) possuem associação com a ação do BDNF no hipocampo, facilitando a transmissão sináptica, devido a capacidade desses receptores realizarem uma pré-despolarização. Outro estudo, de Tebano et al. (2008), mostrou que o bloqueio dos receptores A2A, seja por motivos genéticos ou ações de medicamentos, reduzem os níveis de BDNF no hipocampo. Ou seja, os receptores A2A são importantes na ação no BDNF no encéfalo, e essa interação, demonstra um papel relevante nos estudos envolvendo polimorfismos, cafeína e exercícios físicos.

O gene também tem relação com o metabolismo da cafeína, que é influenciado por diversos fatores, como idade, doenças, hormônios, medicamentos e polimorfismos genéticos, que tem capacidade de alterar o metabolismo (NEHLIG, 2018).

Alguns dos polimorfismos do gene ADORA2A, como exemplo o 1976T>C (rs5751876), em que o nucleotídeo C é substituído por T, na posição 1083., resultam no aumento ou diminuição da sensibilidade da cafeína e assim podem contribuir para o desenvolvimento de ansiedade, como alguns estudos já os correlacionaram (RÉTEY et al., 2005; RÉTEY et al., 2007; ROGERS et al., 2010). De acordo com o estudo de Erblang et al. (2019) sobre variações genéticas do gene ADORA2A associados com o consumo de cafeína e sono, os resultados mostram que alguns polimorfismos influenciam no desenvolvimento de distúrbios do sono, principalmente quando o consumo de cafeína é superior a 300 mg ao dia, quantidade que pode bloquear completamente os receptores A2A. Essa relação do gene com o sono, pode também ser correlacionada com o desempenho dos jovens universitários a serem estudados.

3. METODOLOGIA

3.1. Caracterização da amostra

O presente projeto de iniciação científica é parte integrante de um projeto temático que avalia a influência dos componentes de bebidas energéticas (cafeína e taurina) e consumo de café, assim como da prática de exercícios físicos nas funções cognitivas (atenção e memória), no humor (ansiedade e depressão) e na fadiga de jovens universitários. Este projeto temático,

por sua vez, faz parte do Programa de Extensão – “Sucesso Acadêmico: Promoção de Boas Práticas de Vida e de Estudo para o Desenvolvimento Acadêmico-Profissional”, o qual conta atualmente com uma equipe interdisciplinar, que tem integrado atividades de pesquisa à extensão.

Assim a amostra analisada foi composta por universitários já participantes do programa de extensão “Sucesso Acadêmico”, onde já foram coletados dados epidemiológicos referentes ao consumo regular de café e/ou energéticos, prática de atividade física, regime de sono, sonolência diurna, dificuldade de atenção, além de dados sociodemográficos.

Os participantes foram apresentados a este novo estudo por meio de contato pessoal ou eletrônico e neste momento receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), onde houve uma breve descrição do projeto. Estimou-se uma amostra de 150 participantes para garantir um poder estatístico suficiente para as análises.

Foram aplicados os mesmos critérios de inclusão e exclusão do programa “Sucesso Acadêmico”. Os critérios de inclusão contaram com participantes saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 25 anos, que estavam matriculados em alguma instituição de ensino. Foram excluídos os participantes que apresentaram histórico de doenças vasculares e cardíacas, que se declararam dependentes químicos, gestantes, que apresentaram impossibilidade de prática de exercícios físicos, contraindicação ao consumo de cafeína e/ou taurina e consumiram regularmente café e/ou energéticos, em doses acima de 400 mg/dia.

3.2. Extração de DNA

A obtenção do DNA foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Presbiteriana Mackenzie, por meio da metodologia padronizada por Abrão et al (2005).

Os voluntários foram orientados a bochechar previamente com 100 mL de água destilada e a coleta foi realizada raspando a face interna das bochechas com hastes flexíveis estéreis (swab), fazendo movimentos circulares aproximadamente 30 vezes. As hastes tiveram a porção externa cortadas, colocadas em microtubos de 2,0 mL e armazenadas em geladeira por período de 2 a 30 dias antes da extração. Aos tubos contendo o swab foram adicionados 200 µL de TES (Tris HCl 10 mM pH 7,6; EDTA 1 mM; SDS 0,6%) e 5 µL de proteinase K (10 mg/ml) e estes foram incubados por 2h a 42 °C. Após a incubação, foi retirado o swab e esperamos obter um volume de 250µL aproximadamente, aos quais adicionamos 42 µL de NaCl saturado (6M), agitando manualmente com vigor. Centrifugamos por 1 min a 15.000 x g. O sobrenadante foi transferido para um novo tubo e foi adicionado 2 vezes o volume de etanol absoluto. Os tubos foram agitados e centrifugados por 1 min a 15.000 x g.

O etanol foi descartado e foi adicionado 1 mL de etanol 70%, invertendo-se os tubos diversas vezes para lavar o pellet. Os tubos foram centrifugados por 1 min a 15.000 x g e o sobrenadante desprezado. Em seguida, repetimos a lavagem com etanol 70% mais uma vez e, após desprezarmos o sobrenadante, os tubos permaneceram abertos por 30 minutos para evaporação do etanol residual. O DNA foi dissolvido em 60 µL de TE 10: 0,1 (Tris HCl 10mM; EDTA 0,1mM). Todas as amostras de DNA foram armazenadas a 4°C até sua análise.

3.3.1. Análise do polimorfismo do receptor adenosina A2A - ADORA2A (rs5751876)

A análise do polimorfismo 1976T>C do gene do receptor adenosina A2A (ADORA2A) (rs5751876) foi realizada através do PCR alelo-específico conforme descrito por Rétey et al, (2007). Foram utilizados primers específicos para amplificação de cada alelo e um primer universal: A2A-F-T (prime senso específico para o alelo T: 5'-CGGAGGCCCAATGGCTAT-3'), A2A-F-C (prime senso específico para o alelo C: 5'-CGGAGGCCCAATGGCTAC-3') e A2A-R (primer universal antisenso 5'-GTGACTGGTCAAGCCAACCA-3'). A reação de PCR foi realizada em um volume final de 25µl contendo 50ng de DNA genômico, 250 µM dNTPs, 400 nM primer senso, 400 nM primer antisenso 0.02 U HotStar Taq DNA Polymerase (Qiagen) em 4 mM MgCl₂ tampão de reação. As condições da PCR: desnaturação inicial 15 min, 95°C seguida de 35 ciclos de desnaturação a 95°C por 1 min, anelamento de 1 min, a 66°C: para o conjunto de primers A2A-F-C / A2A-R e a 68°C para o conjunto de primers A2A-F-T/ A2A-R e extensão de 30s a 72°C, com extensão final de 5 min, a 72°C), espera-se obter um produto de amplificação de 243pb.

Os produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose 1,0% e visualizados através de coloração com Syber Safe (Invitrogen).

3.3.2. Análise do polimorfismo Val66Met no gene do BDNF (rs6265)

O polimorfismo Val66Met no gene do BDNF foi analisado através de PCR -RFLP, segundo Cerasa et al (2010). A reação seguiu o protocolo do fabricante Taq Pol Master mix 2X (Cellco Biotec). O quadro abaixo resume os parâmetros para as reações de amplificação em cadeia (PCR) e análise de polimorfismo por fragmentos de restrição (RFLP).



Parâmetros para as reações de PCR no gene BDNF			
GENE	PRIMERS PARA A REAÇÃO DE PCR	CICLO	PRODUTOS DO PCR/ RFLP
BDNF rs6265 SNP G196A	Fow - 5'- GAGGCTTGACATCATTGGCT-3' Rev - 5'- CGTGTACAAGTCTGCGTCCT-3'	1x: 95°C – 5" 30x: 94°C – 30' 60°C – 30' 72°C – 30'	PCR = 113pb alelo A: 113pb alelo G: 78pb + 35pb

Os produtos amplificados obtidos na reação de PCR foram analisados pelo tamanho dos fragmentos gerados com a reação de restrição utilizando a enzima Eco721 (MBI Fermentas). Após a reação de restrição, as amostras ficaram armazenadas a 4°C até a análise dos produtos por eletroforese, em gel de agarose 3,5% e visualizados através de coloração com Syber Safe (Invitrogen). Para a diferenciação do polimorfismo, espera-se encontrar um único fragmento de 113pb para o alelo A, e 2 fragmentos, sendo um de 78pb e outro de 35pb, para o alelo G.

3.4. Análise dos dados

As frequências alélicas foram determinadas pela razão entre a frequência de um dado alelo pelo número total de alelos e as frequências genotípicas foram determinadas pela razão entre a frequência de um genótipo e o número total de indivíduos avaliados. A avaliação das frequências foi realizada pelo teste de χ^2 com a correção de Yates. A distribuição genotípica foi verificada para o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Para a investigação de possíveis relações entre as variáveis numéricas com as frequências genotípicas, verificamos se essas variáveis estavam seguindo a distribuição normal, através do teste de Shapiro Wilk. Considerando que as amostras não apresentaram uma distribuição normal, foi feita a comparação de médias com o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

Todos os dados foram tabulados no Microsoft Excel e analisados no programa Past versão 4.17. E em todos os casos foi adotado o valor de $\alpha = 0,05$.

3.5. Aspectos éticos

O estudo seguiu a Declaração de Helsinque e todos os procedimentos metodológicos aqui descritos foram submetidos ao Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade

Presbiteriana Mackenzie para aprovação. Os participantes foram apresentados à pesquisa por contato direto ou por redes sociais, onde tiveram acesso ao resumo do projeto por meio um questionário eletrônico (Google Forms), e aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão e aceitaram participar da pesquisa, deveram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização da população estudada

Neste trabalho, foram coletadas 156 amostras de jovens, saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 25 anos, que estavam matriculados em alguma instituição de ensino superior. Foram excluídos os participantes que apresentaram histórico de doenças vasculares e cardíacas, que se declararam dependentes químicos, gestantes, que apresentaram impossibilidade de prática de exercícios físicos, contraindicação ao consumo de cafeína e/ou taurina e consumiam regularmente café e/ou energéticos, em doses acima de 400 mg/dia.

Das 156 amostras coletadas podemos observar que 81 são mulheres (51,92%) e 75 são homens (48,08%), enquanto a média de idade é 20,5 anos.

4.2. Genotipagem do polimorfismo Val66Met (rs6265) na população estudada.

O DNA foi extraído de células epiteliais bucais e a PCR-RFLP foi realizada para genotipagem do polimorfismo BDNF Val66Met, conforme descrito por Cerasa et al (2010).

Do total de 156 amostras coletadas, foram obtidas genotipagens positivas em 52 amostras. Isto deveu-se principalmente a problemas na coleta das amostras utilizando o swab, o que resultou em baixa quantidade de células epiteliais bucais coletadas. Isso dificultou a obtenção de um DNA de boa qualidade e concentração suficiente para a realização da genotipagem.

Os três grupos de genótipos do polimorfismo Val66Met, Val66Val (55,76%), Val66Met (36,53%) e Met66Met (7,69%) foram encontrados. Todas as frequências genotípicas e alélicas estão em equilíbrio de Hardy Weinberg ($P > 0,05$). As frequências genotípicas e alélicas estão expressas em porcentagem nos gráficos 1 e 2 respectivamente.



Gráfico 1. Porcentagens de distribuição para cada genótipo: GG (homozigoto selvagem), AG (heterozigoto) e AA (homozigoto mutante).

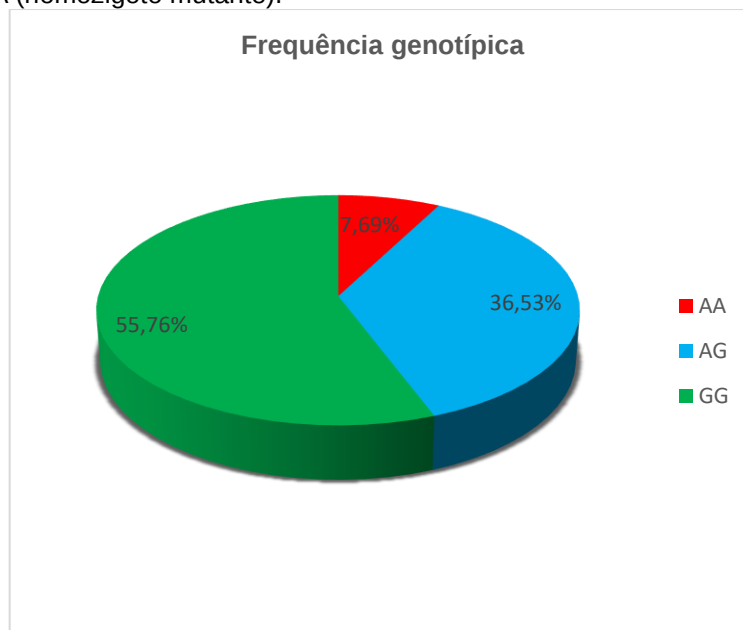
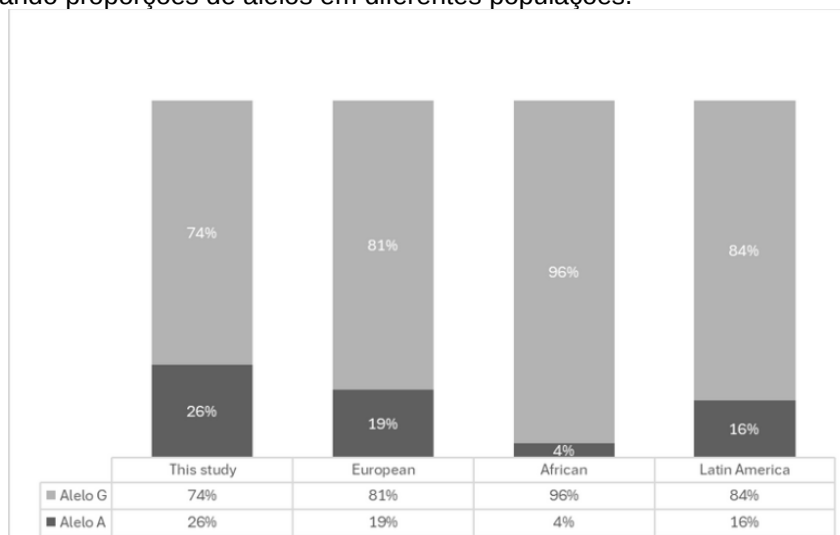


Gráfico 2. Porcentagens de distribuição para cada alelo: G e A.



Comparamos a frequência alélica A/G observada com dados da literatura disponíveis no Reference SNP (rs) Report do NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Observamos uma frequência alélica A de 0,26 que foi maior do que algumas populações europeias (0,19), africanas (0,04) e latino-americanas (0,16). Por outro lado, a frequência do alelo G (0,73) foi menor do que a observada nesses grupos. Gráfico 3.

Gráfico 3. Comparação das frequências alélicas neste estudo com outras populações. Gráfico de barras comparando proporções de alelos em diferentes populações.



Estes dados exemplificam o impacto da heterogeneidade da população brasileira na frequência de distribuição de polimorfismos genéticos, impactando estudos de associação. Assim, analisar os dados advindos sobre polimorfismos genéticos realizados com a nossa população trará subsídios importantes para compreender a variação nas frequências destes polimorfismos genéticos ao se comparar a população brasileira com outros grupos, possibilitando o reconhecimento e a influência de tais aspectos em nossa população. Além de investigar se o conjunto destes polimorfismos reflete a composição étnica da nossa população e sua ancestralidade. Todos estes dados serão importantes para o delineamento de futuros estudos nesta área.

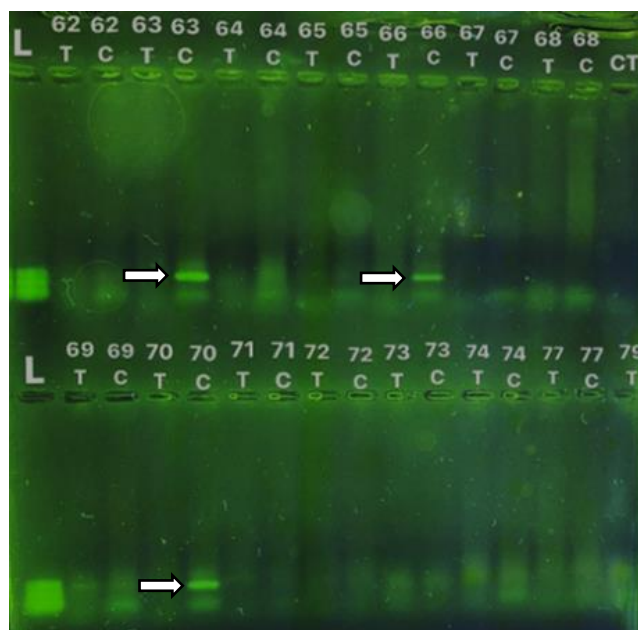
4.3 Padronização ADORA2A

Para o polimorfismo 1976T>C (rs5751876) do gene ADORA2A, foi realizada a padronização da genotipagem.

A análise do polimorfismo 1976T>C no gene do receptor de adenosina A2A (ADORA2A) (rs5751876) foi realizada por PCR alelo-específico, seguindo o protocolo descrito por Rétey et al. (2007). Esse método de PCR utiliza primers específicos tanto para o gene ADORA2A, chamados primers âncora, quanto para os alelos com a variante normal e a variante mutante. São feitas duas reações de PCR separadas para detectar a variação polimórfica: uma com o primer âncora e o primer específico para o alelo selvagem T, e outra

com o primer âncora e o primer específico para o alelo mutante C. Espera-se obter produtos de amplificação de 243 pares de bases, permitindo identificar os genótipos selvagem TT e mutantes CT e CC. Figura 1

Figura 1. Eletroforese em gel de agarose 1,0% dos produtos da PCR do gene ADORA. L = ladder 1kb. Números = amostras. C = alelo C. T = alelo T. Setas indicando fragmentos esperados.



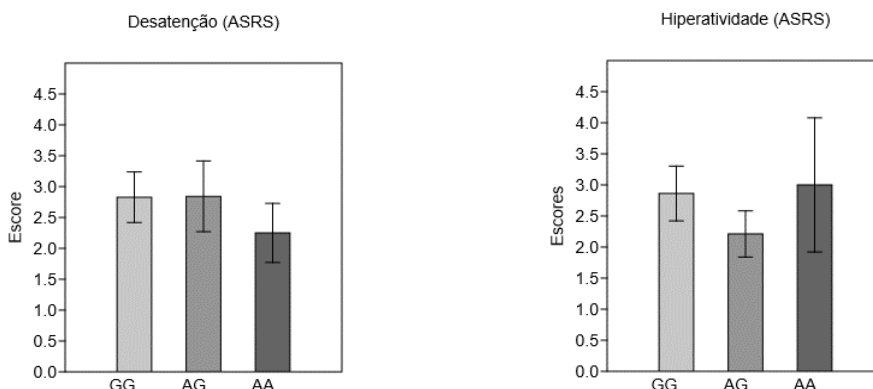
Durante o processo, poucas vezes o resultado esperado foi obtido, não sendo realizada a amplificação da maioria das amostras além da presença de produtos inespecíficos. Após repetições do processo foi concluído que havia necessidade de uma padronização, devido a sensibilidade do método a fatores como temperatura e qualidade do DNA.

4.4 Associação entre o polimorfismo Val66Met (rs6265) e a desatenção e hiperatividade

Foi realizada uma análise preliminar da possível correlação do polimorfismo do BDNF Val66Met com o desempenho cognitivo dos estudantes. Para tanto os participantes do programa realizaram o *Adult Self-Report Scale* (ASRS), uma escala que mede a avaliação da sintomatologia comportamental de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), onde as respostas seguem o padrão da escala Likert que se baseiam nas frequências: nunca (=0), raramente (=1), algumas vezes (=2), frequentemente (=3) e muito

frequentemente (=4). Cada ponto é contabilizado para cada resposta “3” (frequentemente) ou “4” (muito frequentemente). Gráfico 4.

Gráfico 4. Escores com erro padrão dos parâmetros dos testes de desatenção e hiperatividade da escala ASRS para indivíduos GG, AG e AA.



A partir do teste de Kruskal-Wallis, obtemos os valores de “p” para os parâmetros da escala ASRS: Desatenção ($p = 0,91$) e hiperatividade ($p = 0,63$). Ambos os resultados não apresentaram diferenças significativas entre as médias de cada genótipo, indicando que, na nossa amostra inicial, não foi observado correlação significativa com o polimorfismo, ($\alpha = 0,05$).

Esse fato aconteceu possivelmente devido a alguns fatores como, o número amostral insuficiente para detectar diferenças nos testes, diferentes de outros estudos analisados, que possuíam maiores quantidades de amostras, gerando um poder estatístico maior para poder evidenciar até as mais sutis diferenças. Também devemos levar em conta a idade dos participantes, tendo em vista outros estudos que sugerem que os efeitos do polimorfismo apareçam em idades mais avançadas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), um neurotransmissor modulador, desempenha um papel significativo na sobrevivência e crescimento neuronal e participa da plasticidade neuronal, sendo essencial para o aprendizado, memória e desenvolvimento da cognição (SANCHEZ, 2011). O polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene BDNF causa uma diminuição na secreção de BDNF e desempenha um papel em deficiências na cognição, homeostase energética (FATMA, et al 2023).

Porém diferentes estudos com diferentes populações corroboram esta associação, enquanto outros não (Liu 214, Mei, 2022.). Deve-se destacar que nesses estudos é

mencionado que essa falha na associação pode ser devido à complexidade desse transtorno, que é composto por diversos fatores, não somente pelo BDNF.

Isto indica que pesquisas futuras são desejáveis, pois, esses polimorfismos podem ser futuros marcadores genéticos para aconselhar táticas de intervenção precoce destinadas a melhorar o poder cognitivo.

6. REFERÊNCIAS

ABRÃO, Milena Garcia et al. Padronização da técnica de extração de DNA de células de mucosa oral com NaCl: aplicação no estudo do gene PROP1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 978-982, 2005.

ACHANGWA, Chiara et al. Quality of Life and Associated Factors of International Students in South Korea: A Cross-Sectional Study Using the WHOQOL-BREF Instrument. In: Healthcare. **MDPI**, 2022. p. 1262.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. Neurociências: Desvendando o sistema nervoso. 2a ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. ISBN 9788582714324.

BOSTRÖM, P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature**, v. 481, n. 7382, p. 463-468, 2012.

CERASA, Antonio et al. The effects of BDNF Val66Met polymorphism on brain function in controls and patients with multiple sclerosis: an imaging genetic study. **Behavioural brain research**, v. 207, n. 2, p. 377-386, 2010.

COLTHEART, M. Brain imaging, connectionism, and cognitive neuropsychology. **Cognitive neuropsychology**, v. 21, n. 1, p. 21-25, 2004.

DA SILVA, E. E. et al. Ativação do hormônio irisina no exercício físico para saúde de idosos com doença de alzheimer. **Revista Faculdades do Saber**, v. 6, n. 12, p. 844-856, 2021.

DA SILVA, W. C. et al. Memory reconsolidation and its maintenance depend on L-voltage-dependent calcium channels and CaMKII functions regulating protein turnover in the hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 16, p. 6566-6570, 2013.

DAWBARN, D.; ALLEN, S. J. Neurotrophins and neurodegeneration. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 29, n. 3, p. 211-230, 2003.

DE PINHO BORELLA, M.; SACCHELLI, T. Os efeitos da prática de atividades motoras sobre a neuroplasticidade. **Revista Neurociências**, v. 17, n. 2, p. 161-169, 2009.

DIÓGENES, M. J. et al. Activation of Adenosine A2A Receptor Facilitates Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulation of Synaptic Transmission in Hippocampal Slices. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 12, p. 2905-2913, 2004.

EGAN, M. F. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, v. 112, n. 2, p. 257-269, 2003.

EL HAYEK, Lauretta et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 13, p. 2369-2382, 2019.

ERBLANG, M. et al. The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. **Genes**, v. 10, n. 12, p. 1021, 2019.

FAÍLDE GARRIDO, José María et al. Evolution of quality of life and health-related behaviors among Spanish university students. **The International journal of health planning and management**, v. 34, n. 1, p. e789-e801, 2019.

FUNAKOSHI, H. et al. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. **The Journal of cell biology**, v. 123, n. 2, p. 455-465, 1993.

FUSTER, J. M. Prefrontal neurons in networks of executive memory. **Brain research bulletin**, v. 52, n. 5, p. 331-336, 2000.

GOLDBERG, Elkhonon. The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind. **Oxford University Press**, USA, 2001.

GOTZ, R. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Is More Highly Conserved in Structure and Function than Nerve Growth Factor During Vertebrate Evolution. **Journal of Neurochemistry**, v. 59, n. 2, p. 432-442, 1992.

JEON, Se Jin et al. Oleanolic acid ameliorates cognitive dysfunction caused by cholinergic blockade via TrkB-dependent BDNF signaling. **Neuropharmacology**, v. 113, p. 100-109, 2017.

KAREGE, F.; SCHWALD, M.; CISSE, M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. **Neuroscience letters**, v. 328, n. 3, p. 261-264, 2002.

KARIMI, Milad; BRAZIER, John. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? **Pharmacoeconomics**, v. 34, p. 645-649, 2016.)

KENNEDY, Kristen M. et al. BDNF Val66Met polymorphism influences age differences in microstructure of the Corpus Callosum. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 3, p. 717, 2009.

LINDENBERGER, Ulman et al. Age-related decline in brain resources modulates genetic effects on cognitive functioning. **Frontiers in neuroscience**, v. 2, p. 399, 2008.

LINS, Liliane et al. Health-related quality of life of medical students in a Brazilian student loan programme. **Perspectives on Medical Education**, v. 5, p. 197-204, 2016.

LIU, De-Yi et al. The physiology of BDNF and its relationship with ADHD. **Molecular neurobiology**, v. 52, p. 1467-1476, 2015.

LUNDY-EKMAN, L. Neurociência Fundamentos para Reabilitação. 3. ed. Brasil: **GEN Guanabara Koogan**, 2008. 536 p. ISBN 9788535226584.

MEI, Shufang et al. Evaluation of the relationship between BDNF Val66Met gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 2022.

MOON, H.Y. et al. On the run for hippocampal plasticity. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, p. a029736, 2017.

NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. **Pharmacological Reviews**, v. 70, n. 2, p. 384-411, 2018.

ORSINI, M. T. A influência dos genes CYP1A2 e ADORA2A nos efeitos ergogênicos da cafeína e a neurobiologia do exercício integrada. 2021. **Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis**, 2021.

PRINGLE, A. K. et al. Brain-derived neurotrophic factor, but not neurotrophin-3, prevents ischaemia-induced neuronal cell death in organotypic rat hippocampal slice cultures. **Neuroscience Letters**, v. 211, n. 3, p. 203-206, 1996.

RAFAT et al. Association of BDNF gene missense polymorphism rs6265 (Val66Met) with three quantitative traits, namely, intelligence quotient, body mass index, and blood pressure: A genetic association analysis from North India. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 1035885, 2023.

RAMÓN-ARBUÉS, Enrique et al. Predictors of the Quality of Life of University Students: A Cross-Sectional Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 12043, 2022.).

RAMOS, C S; SILVA, M. V. B.; LOBO, E. A. C. A.; LOURO, M. P.; FERNANDES, M. SUCESSO ACADÊMICO: PROMOÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE VIDA E DE ESTUDO PARA O DESENVOLVIMENTO ACADÊMICO-PROFISSIONAL. In: 8o Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, 2019, Natal. [Anais do] 8o Congresso Brasileiro de Extensão Universitária Vol. 2 - Área temática:Educação. Natal: SEDIS- UFRN, 2019. v. 2. p. 4492-4508.

RAMOS-DIAS, João Carlos et al. Qualidade de vida em cem alunos do curso de Medicina de Sorocaba-PUC/SP. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 34, n. 01, p. 116-123, 2010.

REICHARDT, L. F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 361, n. 1473, p. 1545-1564, 2006.

RÉTEY, J. V. et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep-in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 43, p. 15676-15681, 2005.

RÉTEY, J. V. et al. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 81, n. 5, p. 692-698, 2007.

ROGERS, P. J. et al. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 9, p. 1973-1983, 2010.

SACHSE, Christoph et al. Functional significance of a C→ A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **British journal of clinical pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 445-449, 1999.

SANCHEZ, M. Millan et al. BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. **Translational psychiatry**, v. 1, n. 10, p. 51-51, 2011.

SEBASTIÃO, A. M. et al. Adenosine and Related Drugs in Brain Diseases: Present and Future in Clinical Trials. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 8, p. 1087-1101, 2011.

SERUCA, T. C. M. Córtex pré-frontal, funções executivas e comportamento criminal. 2013. **Tese (Doutorado em Psicologia) – Instituto Universitário de Ciências Psicológicas, Sociais e da Vida, Lisboa**, 2013.

SNIDER, W. D. How do you feel? Neurotrophins and mechanotransduction. **Nature Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 5-6, 1998.

SOARES, R. M. et al. Associação entre atividade física, aptidão física e desempenho cognitivo em idosos. **Motricidade**, v. 9, n. 2, p. 85-94, 2013.

STUSS, D. T.; BENSON, D. F. Neuropsychological studies of the frontal lobes. **Psychological bulletin**, v. 95, n. 1, p. 3, 1984.

TEBANO, M. T. et al. Adenosine A2A receptors are required for normal BDNF levels and BDNF-induced potentiation of synaptic transmission in the mouse hippocampus. **Journal of neurochemistry**, v. 104, n. 1, p. 279-286, 2008.

Contatos:

Aluno: rodrigo.righi@hotmail.com

Orientadora: camila.ramos@mackenzie.br