

CARACTERIZAÇÃO DO POLIMORFISMO +9/-9 DO RECEPTOR B2 DE CININAS EM IDOSOS FÍSICAMENTE ATIVOS

Thaís Emanuele de Almeida¹, Sandro Soares de Almeida²

Estudante do Curso de Ciências Biológicas; e-mail: emanuele.thais97@gmail.com¹

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: sansscientific@gmail.com²

Área do Conhecimento: Genética Humana

Palavras-chave: B2R; Bradicinina; polimorfismo; exercício físico; envelhecimento.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve uma notável elevação na expectativa de vida e estima-se que tenha aumentado 3 anos na última década. (UNITED NATIONS, 2015). A pesquisa nacional de saúde (PNS) realizada em 2014 revelou que hipertensão é uma das doenças mais comuns na população; e que a proporção de hipertensos no Brasil aumenta com o passar da idade. Além da idade, existem outros fatores de risco para a hipertensão arterial, como o sedentarismo, pois indivíduos sedentários apresentam um risco 30% maior de desenvolverem hipertensão do que indivíduos que praticam atividade física regularmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). O exercício físico, quando realizado de forma regular, provoca importantes mudanças adaptativas que influenciam o sistema cardiovascular (GARBER et al., 2011). Sistemas hormonais também ajudam na regulação do sistema cardiovascular e na função renal, sendo que qualquer alteração no equilíbrio entre estes sistemas pode resultar na hipertensão. As cininas, por exemplo, são oligopeptídeos com potencial vasodilatador, um desses peptídeos é a bradicinina (CAMPBELL, 2000). A bradicinina, é um vasodilatador por natureza, este vem sendo estudado por ter um papel protetor contra hipertensão e complicações cardiovasculares. Polimorfismos do receptor B2 da bradicinina, codificado pelo gene (BDKRB2) são relatados como fatores de pré-disposição para a hipertensão, um polimorfismo caracterizado pela ausência de 9 pares de base (-9) na região cromossômica 14q32.2 na região do éxon 1 do gene BDKRB2 tem sido associada com uma maior transcrição do gene, além disso, o alelo -9 tem sido relacionado com maior eficiência metabólica do músculo esquelético e no desempenho físico durante treinamento de resistência, dessa forma, a variabilidade genética desse gene pode modular a resposta vascular ao treinamento físico (ALVES et al., 2013).

OBJETIVOS

Caracterizar o polimorfismo +9/-9 do receptor B2 em idosos fisicamente ativos. Verificar a porcentagem genotípica do polimorfismo do gene BDKRB2 nas populações estudadas. E correlacionar os genótipos com características fenotípicas.

METODOLOGIA

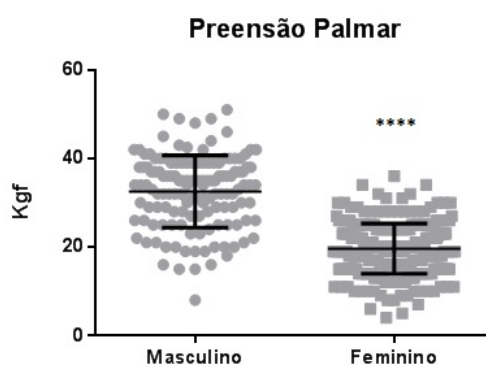
Foram selecionados 687 idosos, em diferentes centros de convivência de idosos. Em todos esses locais o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos indivíduos que concordaram em participar do estudo. No centro de convivência para idosos, Mogi das Cruzes, SP, foram realizados alguns procedimentos após a assinatura do documento. Primeiramente, foi preenchida uma Anamnese, composta por várias perguntas sobre a condição de saúde de cada participante. Depois disso, os idosos em

questão foram submetidos à uma avaliação da aptidão física, e a aferição da pressão arterial foi mensurada por via auscultatória, utilizando-se um esfigmomanômetro aneroide e estetoscópio (BD,USA). O DNA genômico das células epiteliais da mucosa oral foram coletadas por raspado bucal (swab bucal). A extração foi realizada seguindo o protocolo de resina chelex para swabs bucais. A genotipagem dos alelos do polimorfismo do gene da BDKRB2 foi conduzida, utilizando um sistema de dois iniciadores (hB2BKR-f 5'- CTGTTCCCGCCGCCACTCCA - 3' e B2BKR-r 5'- CAGAGGTGAGGCGGCTGGAG - 3') específicos que flanqueiam a sequência onde ocorre o polimorfismo no gene, na finalidade de amplificá-los e classificar os indivíduos em homozigotos +9/+9 ou -9/-9 ou em heterozigoto +9/-9.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo teve início com um total de 1143 voluntários praticantes de exercícios físicos no Centro de Convivência para Idosos na cidade de Mogi das Cruzes, dos quais obtivemos as informações fenotípicas, e outros voluntários que utilizamos apenas para comparações genotípicas. Destes, 73,40% (n=839) eram mulheres e 26,60% (n=304) homens. Houve uma redução deste número inicial, porque durante as extrações e genotipagem para as análises genéticas, muitas amostras não puderam ser analisadas devido à baixa qualidade do DNA genômico. Nós analisamos as informações fenotípicas apenas de 428 voluntários do centro de convivência para idosos de Mogi das Cruzes, SP. Não foram encontradas diferenças significativas dos parâmetros idade, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Índice de Massa Corporal (IMC) entre os sexos. Já no índice de glicemia, notamos que os homens apresentaram valores significativamente maiores ($p=0,0048$), quando comparados as mulheres. No teste de preensão palmar também observamos uma diferença, como mostra a figura 1: as mulheres apresentam uma média de força de $19,7 \pm 0,3$ enquanto os homens, $32,6 \pm 0,7$.

Figura 1- Índice de preensão palmar, dividido por gênero.

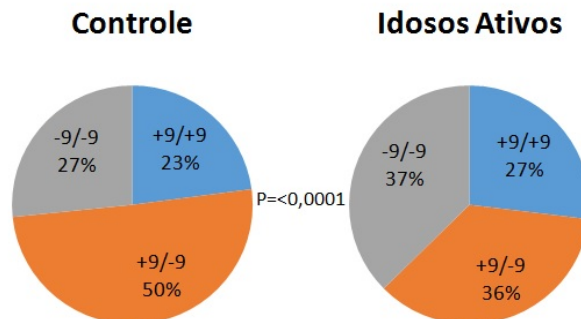


**** = $p<0,0001$; KgF: quilo grama força.

Isso ocorre porque mulheres tem menos massa muscular, pois a massa muscular é fruto da ação de hormônios, como estrogênios e andrógenos que exercem influências potentes sobre o crescimento pós-natal de ossos e músculos, assim, com o declínio na produção de estrogênio que ocorre nas mulheres após a menopausa, sua massa muscular sofre um decréscimo, diminuindo também a força nesse grupo (JONES; STAVROS, 2015). Posteriormente nós realizamos a genotipagem de todos os voluntários desse projeto, ao todo 687, sendo os 428 do centro de convivência para idosos de Mogi das Cruzes, SP, 71 do projeto melhor idade em Tatuí, SP, e 188 do instituto BioDelta, em São Paulo, SP. A figura 2 representa a distribuição genotípica no grupo de idosos ativos, e também

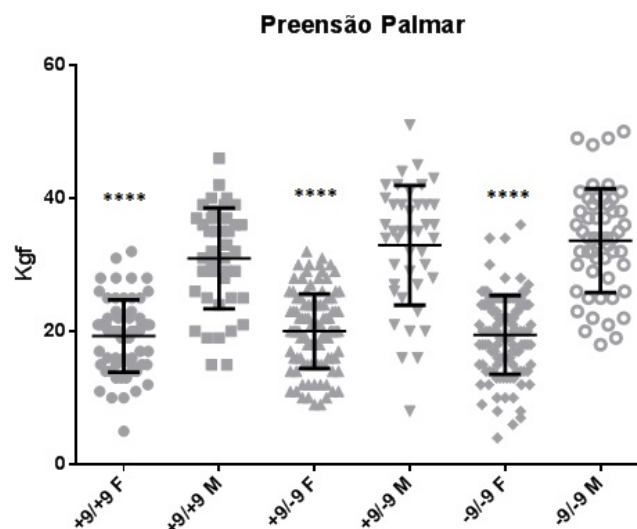
em uma população controle constituída por voluntários cuja media de idade é de 31,1 anos, obtida por trabalhos prévios de nosso grupo, como Amorim et al., 2013, utilizada para comparação das frequências.

Figura 2 – Frequência genotípica nas populações de idosos ativos e população controle.



Essa proporção que encontramos é diferente das descritas em outros trabalhos. Entretanto, não encontramos na literatura, nenhum trabalho que mostre a distribuição do polimorfismo do receptor B2 em indivíduos idosos, tanto sedentários quanto praticantes de atividade física. Diferente da população de idosos, nossa população controle apresenta valores semelhantes aos trabalhos encontrados na literatura, sendo o heterozigoto o genótipo mais comum, estando presente em aproximadamente metade das populações estudadas. Outro ponto importante, é que observamos que nossa população não está em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Também comparamos as características gerais fenotípicas com os genótipos da população de idosos ativos. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e nem nas outras variáveis como IMC e preensão palmar quando separados pelos genótipos. Por fim separamos as informações fenotípicas, por genótipo e gênero, porém, também não foram observadas diferenças significativas. Exceto no índice de preensão palmar, que como observado na figura 3, apresentou índice de significância estatisticamente maior ($p < 0,0001$), em homens quando comparados a mulheres em todos os genótipos.

Figura 3- Índice de preensão palmar, separado por genótipo, e gênero.



Essa diferença já era esperada, uma vez que levando em consideração apenas o gênero o índice de prensão palmar também obteve diferença significativa, sendo assim esse dado apenas mostra que essa diferença também é encontrada dentro dos genótipos.

CONCLUSÕES

Na população estudada, nossos resultados revelam que as frequências dos genótipos do polimorfismo +9/-9 do B2R não apresentaram uma distribuição normal e não estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. A proporção do genótipo -9/-9 é significativamente maior na população de idosos ativos quando comparados com a população controle. Os parâmetros fenotípicos abordados nesse trabalho não apresentaram diferença significativa entre os genótipos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C. R.; ALVES, G. B.; PEREIRA, A. C.; TROMBETTA, I. C.; DIAS, R. G.; MOTA, G. F.; FERNANDES, T.; KRIEGER, J. E.; NEGRÃO, C. E.; OLIVEIRA, Edilamar M. Vascular reactivity and ACE activity response to exercise training are modulated by the +9/-9 bradykinin B(2) receptor gene functional polymorphism. **Physiol Genomics**, v. 45, n. 12, p. 487–492, 2013.

AMORIM, C. E. N.; NOGUEIRA, E.; ALMEIDA, S.S.; GOMES, P. G.; BACURAU, R.F. P.; OZAKI, K. S.; CENEDEZE, M. A.; SILVA FILHO, A. P.; NIELS O.S.; ARAUJO R. C. Clinical impact of an angiotensin I-converting enzyme insertion / deletion and kinin B2 receptor + 9 / -9 polymorphisms in the prognosis of renal transplantation. **Biol. Chem.**, v. 394, n. 3, p. 369–377, 2013.

BÖRJESSON, M.; ONERUP, A.; LUNDQVIST, S.; DAHLÖF, B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. **British journal of sports medicine**, 2016.

CAMPBELL, D. J. Towards understanding the kallikrein-kinin system: Insights from measurement of kinin peptides. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 6, p. 665–667, 2000.

GARBER, C. E.; BLISSMER, B.; DESCHENES, M. R.; FRANKLIN, B. A.; LAMONTE, M. J.; LEE, I-M.; NIEMAN, D. C.; SWAIN, D. P. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, 2011.

JONES, C. L.; STAVROS, M. C. Effects of sex steroids on bones and muscles: similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. **HHS Public Access**, v. 33, n. 4, p. 395–401, 2015.

RHALEB, N.; YANG, X.; CARRETERO, O. A. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. **Comprehensive Physiology**, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*, v. 89, n. 3, p. e 24–e79, 2007.

UNITED NATIONS. **World Population Prospects: The 2015 Revision**. Disponível em: <https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf>. Acesso em: 06/04/2016.