



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

PAOLA CERBINO DOBLAS

**RISCO CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM A METILAÇÃO
DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE *BDNF* EM ADULTOS
USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

VITÓRIA, ES

2021

PAOLA CERBINO DOBLAS

**RISCO CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM A METILAÇÃO
DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE *BDNF* EM ADULTOS
USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Iuri Drumond Louro

VITÓRIA, ES

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

C411r Cerbino Doblas, Paola, 1992-
RISCO CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM A METILAÇÃO DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE BDNF EM ADULTOS USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. / Paola Cerbino Doblas. - 2021.
78 f. : il.

Orientador: Iuri Drumond Louro.
Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Epigenética. 2. Risco cardiovascular. 3. BDNF. I. Drumond Louro, Iuri. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

PAOLA CERBINO DOBLAS

**RISCO CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM A METILAÇÃO
DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE *BDNF* EM ADULTOS
USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Apresentada em 26 de agosto de 2021.

Prof. Dr. Iuri Drumond Louro
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

**Prof. Dr. Adriana Madeira Alvares da
Silva**
Universidade Federal do Espírito Santo

**Prof. Dr. Lídia Maria Rebolho Batista
Arantes**
Hospital de Câncer de Barretos

VITÓRIA, ES

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer à Deus e à minha família, como meu marido, filha, pais, irmão, tios e avó, por todo apoio que me deram para chegar onde cheguei. Todos foram fundamentais para que essa caminhada prosseguisse.

Agradeço aos meus orientadores Iuri Drumond Louro e Adriana Madeira Álvares da Silva que acreditaram em mim e me deram a oportunidade da realização de um sonho, bem como as orientações necessárias para que o mestrado seguisse. Assim como quero agradecer às Dr^{as}. Fabiane e Carmem pelas contribuições em minha dissertação. Em especial aos Drs. Wagner e Flávia pelo acolhimento e oportunidade.

Quero agradecer aos Discentes da pós-graduação em Biotecnologia que participam do núcleo de pesquisa em saúde, Amanda, Bárbara, Bruna, Carlos, Eric, Ivana, Joaquim, Marcele, Suzanny e Tamires que me ajudaram em toda a discussão de artigos e a compreender melhor a ciência. As contribuições de todos foram fundamentais para meu processo de aprendizagem sobre gene, estatística e outros assuntos. Em especial agradecer à Dr^a Aline Borçoi que realizou grandes contribuições para a minha dissertação e me ajudou bastante nesse processo.

Agradeço aos agentes comunitários de saúde, à equipe de atenção básica primária do município de Alegre e aos voluntários, pois sem eles não seria possível a realização dessa pesquisa. Assim como agradeço ao Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular do Hospital do Câncer de Barretos - SP, em especial a cientista Bruna Sorroche, por toda dedicação, paciência e empenho nas análises laboratoriais.

Agradeço à Universidade Federal do Espírito Santo, em especial a pós de Biotecnologia pela oportunidade de estar cursando um mestrado com bolsa. Dessa forma, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo financiamento, assim como agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelos investimentos realizados na pesquisa. Por fim, agradeço à todos que estiveram presentes e contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada!

EPÍGRAFE

“Você nunca sabe que resultados virão das suas ações. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados”. (Mahatma Gandhi)

RESUMO

DOBLAS, P.C. **Risco cardiovascular e sua relação com a metilação da região promotora do gene *BDNF* em adultos usuários do Sistema Único de Saúde.** 2021. 78p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil.

As doenças cardiovasculares são consideradas as principais causas de mortalidade no mundo. Por este motivo, torna-se importante mensurar os fatores de risco cardiovascular de cada indivíduo como método de prevenção. O escore de Framingham é um método de estratificação do risco utilizado por diferentes países. A proteína BDNF têm sido associada a diferentes patologias cardiovasculares e a fatores de riscos. Entretanto a associação entre a regulação epigenética e o risco cardiovascular ainda é carente na literatura. Dessa forma, o objetivo principal deste estudo foi verificar a relação entre o risco cardiovascular e os níveis de metilação da região promotora do exon IV do gene *BDNF* em pacientes usuários do SUS do município de Alegre, ES. Trata-se de um estudo transversal do qual os voluntários cadastrados no SUS responderam a um questionário de avaliação socioeconômica, saúde, estilo de vida e fatores estressores. Foi realizada uma avaliação antropométrica e bioquímica para obtenção dos dados necessários. E o DNA foi extraído do sangue periférico e quantificado por pirosequenciamento para análise de metilação. A análise estatística multivariada foi realizada por GLZM. Como resultado, a metilação da CpG2 do gene *BDNF* teve associação às menores taxas de RCV, enquanto que as CpGs 4 e 6 se associaram às taxas mais altas de RCV, controlados pelos fatores de confusão. Portanto, conclui-se que a regulação epigenética do gene *BDNF* está envolvida com RCV. Novos estudos são necessários para compreender melhor o mecanismo epigenético e suas associações com o RCV, inclusive em relação ao uso do BDNF como um possível biomarcador para a doença, de modo a facilitar o diagnóstico, atuar na prevenção ou até mesmo como alvo terapêutico para doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: SUS, Exon IV, epigenética, Escore de Framingham.

CARDIOVASCULAR RISK AND ITS RELATIONSHIP TO METHYLATION IN THE PROMOTERING REGION OF THE *BDNF* GENE IN ADULTS USERS OF THE PUBLIC HEALTH SYSTEM.

ABSTRACT

DOBLAS, P.C. **Cardiovascular risk and it's relationship to methylation in the promotering region of the *BDNF* gene in adults users of the Public Health System.** 2021. 78p. Dissertation (Master in Biotechnology) - Postgraduation Biotechnological Programme, UFES, Espírito Santo. Brazil.

Cardiovascular diseases are considered the main causes of mortality in the world. For this reason, it's important to measure each individual's cardiovascular risk factors as a prevention method. The Framingham score is a risk stratification method used by different nations. *BDNF* protein has been associated with different cardiovascular pathologies and risk factors. However, the association between epigenetic regulation and cardiovascular risk is still lacking in the literature. Thus, the main objective was to verify the relationship between cardiovascular risk and methylation rates in the promoter region of exon IV of the *BDNF* gene in patients using Health Unic System in the city of Alegre, ES. For the methodology, a transversal study was carried out, in which volunteers registered with the HUS, answered a questionnaire on socioeconomic, health, lifestyle and stressors assessments. An anthropometric and biochemical assessment was performed to obtain the necessary data. And DNA was extracted from peripheral blood and quantified by pyrosequencing for methylation analysis. Multivariate statistical analysis was performed by GLZM. As a result, *BDNF* DNA methylation CpG2 was associated with lower rates of CVR, whereas CpGs 4 and 6 were associated with higher rates of CVR. Therefore, there is a relationship between *BDNF* epigenetic regulation and CVR and further studies are needed to better understand the epigenetic mechanism and its associations with RCV. This and new studies may open doors for the use of *BDNF* as a possible biomarker for the disease, in order to facilitate diagnosis, act in prevention or even as a therapeutic target for cardiovascular diseases.

Key words: HUS, Exon IV, epigenetics, Framingham score.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS**

UFES

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações Eletrônicas.

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade Federal do Espírito Santo a publicar em ambiente digital institucional, sem ressarcimento dos direitos autorais previstos na Lei nº 9.610/98 e em outras que regulem ou vierem a regular a matéria, o texto integral da obra abaixo citada, conforme permissões assinaladas, para fins de leitura e/ou impressão, a título de divulgação da produção científica brasileira.

Tipo de documento: () Dissertação () Tese
Nome autor:
Vínculo empregatício:
Identificador único de autor (https://orcid.org/signin - cadastramento gratuito): ORCID
Telefone para contato: 21 99602 1688
E-mail: Pode ser disponibilizado? () sim () não
Título:
Nome do programa de pós-graduação:
Nome Orientador: ORCID:
Nome Co-orientador: ORCID:
Nome Co-orientador: ORCID:
Membro da banca:
Data de Defesa: ____/____/____
Área do conhecimento (conforme tabela do CNPq - http://www.cnpq.br/documents/10157/186158/TabeladeAreasdoConhecimento.pdf)
Palavras-chave (máximo 5):



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS

UFES

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações Eletrônicas.

Agência de Financiamento:

CAPES CNPq FAPES Outra: _____

Tipo de acesso:

Livre¹ Restrito² Embargo³ – ____ anos.

Orientações:

1 Não existe restrições quanto ao acesso.

2 O acesso está condicionado à identificação (login) no repositório.

3 Documentos com acesso embargado por tempo determinado. Informe o período de embargo na lacuna.

Tipo de Licença Creative Commons (CC). Este tipo de licença permite que o próprio autor sem intervenção de intermediários (ex.: advogados) informe às pessoas como elas devem utilizar a sua obra sem pedir autorização prévia.

Se você adotar a Licença Creative Commons marque uma das opções abaixo:

X	ESQUEMA	CONTEÚDO
<input checked="" type="checkbox"/>		Atribuição – CC BY. Sem reservas em relação ao uso, inclusive para comercialização.
<input type="checkbox"/>		Atribuição-Compartilha Igual – BY-SA. Permite a remixagem, adaptação e criação a partir do seu trabalho. Para fins comerciais e não comerciais deve ser atribuído crédito e licença sob termos idênticos do original.
<input type="checkbox"/>		Atribuição- SemDerivações – CC BY-ND. Permite a redistribuição comercial e não comercial desde que não seja alterado no seu todo e o crédito seja atribuído ao autor.
<input type="checkbox"/>		Atribuição-NãoComercial – CC BY NC. Permite remixagem, adaptação e criação para fins não comerciais, com atribuição de crédito aos novos trabalhos que não precisam ser licenciados nos mesmos termos.
<input type="checkbox"/>		Atribuições-SemDerivações-SemDerivados – CC BY-NC-ND. Mais restritiva da licenças, só permite o download dos trabalhos e o compartilhamento com atribuição de crédito do autor.

Local: _____ Data: ____ / ____ / ____.

Assinatura do autor:

Paola Doblaz