

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA

**DESEMPENHO COGNITIVO DE IDOSAS:
ESTRESSE PRECOCE, ENCURTAMENTO TELOMÉRICO E
POLIMORFISMO VAL66MET DO *BDNF***

TATIANA DE CARVALHO DE NARDI

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Psicologia.

**Porto Alegre
Dezembro, 2014**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA

**DESEMPENHO COGNITIVO DE IDOSAS:
ESTRESSE PRECOCE, ENCURTAMENTO TELOMÉRICO E
POLIMORFISMO VAL66MET DO *BDNF***

TATIANA DE CARVALHO DE NARDI

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO GRASSI-OLIVEIRA

Tese de Doutorado realizada no Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Psicologia.

**Porto Alegre
Dezembro, 2014**

CIP - Catalogação na Publicação

De Nardi, Tatiana de Carvalho

Desempenho cognitivo de idosas: estresse precoce, encurtamento telomérico e polimorfismo Val66met do BDNF/ Tatiana de Carvalho De Nardi. -- 2014.
105 f.

Orientador: Rodrigo Grassi-Oliveira

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Psicologia, Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Porto Alegre, 2014.

1. Estresse precoce. 2. Desempenho cognitivo. 3. Val66met
4. Encurtamento telomérico
I. Grassi-Oliveira, Rodrigo, orient. II. Título.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA

**DESEMPENHO COGNITIVO DE IDOSAS:
ESTRESSE PRECOCE, ENCURTAMENTO TELOMÉRICO E
POLIMORFISMO VAL66MET DO *BDNF***

TATIANA DE CARVALHO DE NARDI

COMISSÃO EXAMINADORA

PROF. DR. RODRIGO GRASSI-OLIVEIRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL -
ORIENTADOR PRESIDENTE

PROFA. DRA. ANALUIZA CAMOZZATO DE PÁDUA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PROF. CONSUELO WALSS-BASS, Ph.D.
UNIVERSITY OF TEXAS- HOUSTON TX- USA

PROF. DR. MOISÉS BAUER
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

**Porto Alegre
Dezembro, 2014**

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus avós, Romar, Ercília, Orlando e Célia, pessoas que foram exemplos de diferentes formas de envelhecer e me ensinaram que a velhice é o resultado de um processo biológico, psicológico e social consequente da maneira com pensamos, sentimos e enfrentamos os obstáculos no decorrer de cada etapa do ciclo vital.

AGRADECIMENTOS

Durante estes quatro anos de doutorado ficou-me claro que tese não é resultado de um trabalho individual, mas se trata de uma produção que envolve um grupo de pessoas, as quais dedicam tempo e esforço em prol da construção do conhecimento em uma temática específica. Por isso, este escrito certamente é fruto do empenho do grupo de pesquisa Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento, do qual fiz parte durante seis anos e onde aprendi os desafios de se produzir pesquisa em neurociência.

Assim agradeço em especial ao nosso coordenador e orientador Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira, idealizador das interessantes linhas de pesquisa deste grupo e que desde 2009 depositou confiança no meu potencial, orientando-me no mestrado e posteriormente, em 2011, assumindo comigo o desafio de seguir com o doutorado. Rodrigo, te agradeço sinceramente por ter sido mais que um orientador, mas por me apoiar e me estimular em cada obstáculo ao longo destes seis anos de convivência. Levo comigo um pouco do teu comprometimento, ousadia e certeza de que quem quer, faz.

Em seguida, agradeço especialmente à Julia Molina, aluna da graduação em psicologia, que me acompanhou desde a concepção deste projeto, participando de todas as etapas com grande comprometimento, parceria e dedicação. Também, a todos os colegas de grupo de pesquisa, ressaltando o carinho e a amizade dos colegas Roberta Coelho, Mariana Boeckel, Mariana Lima e Ledo Daruy Filho que foram fonte de descontração e leveza neste percurso.

Ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia pela estrutura técnica e científica que norteiam o conhecimento aqui produzido e à CAPES que me oportunizou o acesso ao desenvolvimento científico durante 48 meses de bolsa-auxílio. Ainda neste Programa, agradeço a Profa. Dra. Tatiana Quarti Irigaray, como parceira ativa em diferentes momentos desta tese, sempre dividindo de forma ética e amistosa seu profundo conhecimento sobre a temática envelhecimento. Assim como, ao aluno de pós-doutorado Dr. Lucas Araújo de Azeredo pelas contribuições na minuciosa revisão dos artigos aqui apresentados.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica desta PUCRS, Prof. Dr. Irenio Gomes Filho e Profa. Dra. Maria Gabriela Valle

Gottlieb, os quais confiaram e contribuíram possibilitando o acesso a dados do Estudo Multidimensional dos Idosos Atendidos na Estratégia de Saúde da Família do Município de Porto Alegre (EMISUS), indispensáveis para efetivação deste trabalho. Ainda neste programa, agradeço ao Prof. Dr. Moisés Bauer e à Dra. Andréa Wieck por compartilharem seu conhecimento e ativamente me apoiarem na análise dos dados biológicos destes estudos. Ao passo que também agradeço a contribuição da Biomédica Talita Baptista, que realizou a coleta de dados biológicos de forma cuidadosa e comprometida.

À professora Elisa Brietzke e ao mestrando Lucas Rizzo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) por serem colaboradores na idealização, na tecnologia de análise de dados biológicos e na elaboração dos estudos aqui apresentados.

Aos colegas da Policlínica Militar de Porto Alegre, que me acompanharam no início desta trajetória e aos atuais colegas da Prefeitura Municipal de Porto Alegre, que muito ouviram minhas inquietações e me compreenderam nas ausências para efetivação deste trabalho. Destaco os intermináveis e gratificantes diálogos com os colegas médica Lúcia Trajano, Fisioterapeuta Janete Mengue da Silva, Médico-geriatra Milton Humberto dos Santos e bióloga Fabiana Ninov, os quais reverberaram nesta tese.

Agradeço ainda aos meus pais, Romari e José Carlos De Nardi, grandes incentivadores da minha realização profissional. Destaco aqui a influência de meu pai que sempre me mostrou que devemos seguir nossos ideais com afinco e dedicação em prol de uma sociedade melhor. Também agradeço ao meu irmão Rafaele e sua linda família, fonte de carinho e amizade, apoio e confiança.

Ao meu namorado Fernando Casarin pela paciência, parceria e confiança. Obrigada Fernando, pela tua tolerância às minhas ausências, meu nervosismo e cansaço durante este processo. Às minhas amigas, em especial, Bárbara, Larissa, Adriele, Ticiane e Lilia, pelas horas de conversa, pelo incentivo e a compreensão nas inúmeras ausências.

Por fim, dedico um especial agradecimento às pessoas que participaram deste estudo, idosos que voluntariamente nos receberam em suas casas, de forma afetiva e colaborativa, única e exclusivamente em prol do desenvolvimento científico sobre o processo de envelhecer.

RESUMO

O envelhecimento é um processo heterogêneo resultante de marcadores biológicos desencadeados por múltiplos fatores, tais como ambientes adversos. Um biomarcador de envelhecimento é o encurtamento dos telômeros, estruturas protetoras do DNA localizadas nas suas terminações que se reduzem com a replicação celular. Estressores na infância podem promover uma aceleração deste processo com manifestação precoce de doenças crônicas e declínio cognitivo. Evidencia-se que a interação do estresse precoce X variações genéticas, como o polimorfismo Val66Met do *BDNF*, também se constituem em condição de risco para prejuízo da memória no envelhecimento. OBJETIVO: investigar o impacto do estresse precoce, do polimorfismo Val66Met do *BDNF* e do tamanho do telômero no desempenho cognitivo de idosas. MÉTODO: são apresentadas três seções: uma teórica que revisou estudos neurobiológicos que investigaram a associação entre estresse precoce e envelhecimento e duas empíricas: a primeira, mensurou o tamanho do telômero de idosas relacionando com o estresse precoce e com desempenho cognitivo e a segunda avaliou a interação do polimorfismo Val66Met do *BDNF* X estresse precoce como fator de risco ao declínio mnemônico de idosas. RESULTADOS: a seção teórica demonstrou evidências neuroendócrinas, imunológicas, epigenéticas e celulares que sinalizam o estresse precoce como acelerador do envelhecimento. A primeira seção empírica não encontrou telômeros mais curtos nas idosas que mencionaram estresse precoce, porém confirmou associação entre o encurtamento de telômero e declínio cognitivo. Os dados da segunda seção empírica confirmaram que a interação do polimorfismo Val66Met X estresse precoce prejudica a memória. CONSIDERAÇÕES FINAIS: Reforça-se o encurtamento telomérico como biomarcador do desempenho cognitivo de idosas, porém não diretamente mediado pelo estresse precoce e a interação do polimorfismo Val66Met X estresse precoce como condição de risco para prejuízo mnemônico de idosas.

Palavras-Chaves: estresse precoce, desempenho cognitivo, Val66Met, idosas

Área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00-1 - Psicologia

Sub-área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00/1 - Psicologia, 7.07.03.04/3 – Psicobiologia, 7.07.06.00/0 – Psicologia Cognitiva, 7.07.03.02/7-Processos Psico-Fisiológicos.

ABSTRACT

Aging is a heterogeneous process resulting of biomarkers elicited by multiple factors, such as adverse environment.. A biomarker widely studied as a mediator of aging is the telomeres length. Telomeres are DNA-structures located at the ends of the cells with a protective function. Naturally, It tend to decrease with cell replication, however early life stress (ELS) may accelerate this process promoting premature vulnerability to chronic disease and cognitive decline. In addition, studies suggest that genetic variations such as Val66Met *BDNF* polymorphism constitute risk condition for memory decline, especially when interacting with aversive environmental conditions. **OBJECTIVE:** This thesis aimed to investigate the ELS, the Val66Met polymorphism and telomere length effects on the cognitive aging of women. **METHOD:** three sections are presented: the first, reviewed the neurobiological studies about the association between ELS and aging; the second, measured the telomere length of older women associated with ELS and cognitive decline and the third, examined the impact of the interaction between Val66Met *BDNF* polymorphism X ELS on the memory of older women. **RESULTS:** The first section identified neuroendocrine, immune, epigenetic and cell modifications signaling ELS as an accelerator of aging. The second, found no shorter telomeres in older women who reported ELS, but confirmed the association between telomere shortening and cognitive decline. Data from the third section confirmed the interaction between Val66Met *BDNF* polymorphism X ELS reduce memory performance of older women. The studies suggest telomere shortening as a biomarker of cognitive performance in women, but not directly mediated by ELS. Also, the interaction between the Val66Met *BDNF* polymorphism X ELS was confirmed as a significant risk condition for impairment in memory performance of older women.

Key-words: cognitive performance, early life stress, telomere length, Val66Met *BDNF* polymorphism

Área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00-1 - Psicologia

Sub-área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00/1 - Psicologia, 7.07.03.04/3 – Psicobiologia, 7.07.06.00/0 – Psicologia Cognitiva, 7.07.03.02/7-Processos Psico-Fisiológicos

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	4
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
SUMÁRIO	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. SEÇÃO TEÓRICA	28
2.1. Accelerated Aging as a Theoretical Framework for the Relationship between Early Life Stress and Psychological, Cognitive, and Medical Illnesses.....	28
3. SEÇÕES EMPÍRICAS	49
3.1. Early Life Stress Does Not Mediate the Association Between Telomere Length and Cognition in Older Women	49
3.2. The Interaction between Early Life Stress and Val66Met <i>BDNF</i> Polymorphism impacts Short-term and Long-term Memory Performance of Older Women	73
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
ANEXO	104

LISTA DE FIGURAS

1. INTRODUÇÃO.

Figura 1. figura simplificada da sequência telomérica localizada nas terminações do cromossomos (<http://journals.cambridge.org/dpp>; Asok et al., 2013)..... 16

2.SEÇÃO TEÓRICA.

2.1 Accelerated Aging as a Theoretical Framework for the Relationship between Early Life Stress and Psychological, Cognitive, and Medical Illnesses

Figure 1. Aging and stress impact endocrine, immune, and epigenetic functions, there by affecting the regulation of inflammatory mediators and telomere erosion. Stress-related modifications of these systems may combine with age-related dysregulation to render older adults particularly vulnerable to inflammatory and epigenetic responses. 41

LISTA DE TABELAS

3. SEÇÕES EMPÍRICAS

3.1. Early Life Stress Does Not Mediate the Association Between Telomere Length and Cognition in Older Women

Table 1: Demographic and Clinical Characteristics and Comparisons of older women with and without ELS experiences 57

Table 2: Analysis of covariance (ANCOVAs) comparing the group differences in telomere length and cognitive measures covariated to age, years of education, BMI and GDS score. 58

Table 3: Pearson's correlations between ELS, Telomere Length and CERAD cognitive assessment..... 59

Table 4: Linear regression about Telomere length as a predictive factor of cognitive impairment. 60

3.2. The Interaction between Early Life Stress and Val66Met *BDNF* Polymorphism impacts Short-term and Long-term Memory Performance of Older Women

Table 1: Characteristics and Comparisons of Older Women with and Without ELS Experiences 81

1. INTRODUÇÃO

O evidente aumento da expectativa de vida da população mundial está promovendo importantes debates sobre o modo como estamos envelhecendo em diferentes contextos sociais. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2007) em 2050, 22% da população mundial será composta por pessoas com 60 anos ou mais quando pela primeira vez na história da humanidade teremos mais idosos que crianças entre zero e catorze anos no mundo. Curiosamente, é esperado que 80% desses idosos estejam vivendo em países em desenvolvimento, nos quais, diferentemente de país desenvolvidos, o processo de envelhecer ocorre em condições socioeconômicas desfavoráveis (Gottlieb, Schwanke, I., & Cruz, 2011). Considerando o envelhecimento um processo natural e irreversível, mas que se dá de forma heterogênia, influenciado por fatores biológicos, psicológicos, sociais e econômicos (WHO, 2007), apesar de ser um ideal almejado, só pode ser considerado uma evolução da sociedade na medida em que exista qualidade de vida nos anos agregados (Ko, Stenholm, Metter, & Ferrucci, 2012).

Especificamente, embora rugas, cabelos brancos, redução na acuidade visual, declínio cognitivo e perda de massa e da força na musculatura esquelética sejam manifestações esperadas do envelhecimento, não são necessariamente consequências diretas e exclusivas da simples passagem do tempo. Aos 60 anos, hoje, vemos pessoas com aparência e funcionalidade bastante próximas de um jovem, enquanto outras já apresentam marcas profundas da velhice. No entanto, ainda pouco se sabe dos fatores que determinam o tempo em que cada indivíduo demorará para manifestar os sinais do envelhecer (Schneider & Irigaray, 2008). Em busca de explicações e compreendendo a heterogeneidade do processo, diferencia-se hoje idade cronológica, que se refere ao tempo em anos de vida, de idade biológica, tempo determinado pela manifestação de biomarcadores, ou seja,

alterações biológicas que desencadeiam as mudanças observadas no envelhecer (Christensen et al., 2009; Danese & McEwen, 2012; Piazza, Almeida, Dmitrieva, & Klein, 2010).

O conceito teórico de Baker & Sprott (1988) sobre biomarcadores do envelhecimento se refere a fatores biológicos diretamente associadas aos mecanismos de regulação da homeostase e da capacidade de adaptação ao estresse (Christensen et al., 2009; WHO, 2007). Em algum momento do ciclo vital estes irão interferir no funcionamento do organismo de forma a prever subsequentes alterações que irão impactar na capacidade funcional e na maior susceptibilidade a doenças, tais como hipertensão, diabetes, síndromes metabólicas, osteoporose, distúrbios da tireoide e depressão geriátrica. Estas são, portanto, entendidas na literatura como doenças associadas a manifestação de biomarcadores do envelhecimento e não dependente diretamente da idade cronológica (Babizhayev, Vishnyakova, & Yegorov, 2014; Piazza et al., 2010; Virués-Ortega et al., 2011). Assim a identificação de fatores de risco genéticos e ambientais que os desencadeiam e a mensuração precisa desses marcadores do envelhecimento biológico tornam-se hoje de essencial relevância científica, em especial em países em desenvolvimento, no sentido de possibilitar o desenvolvimento de pesquisas e de intervenções das mais diversas ordens (farmacológicas e não-farmacológicas) que possam retardar o aparecimento destes prejuízos crônicos, promovendo qualidade de vida, autonomia e independência, para além de mais anos de vida.

Dentre as modificações esperadas no processo natural do envelhecer, uma das mais incapacitantes e promotores de dependência funcional e perda de qualidade de vida é o declínio cognitivo. A complexidade relacionada ao funcionamento da cognição humana aproxima pesquisadores de diferentes áreas neurobiológicas, psicológicas e sociais com objetivo de compreender biomarcadores associados ao processo saudável e aos aspectos patológicos do funcionamento cerebral que determinam o chamado envelhecimento cognitivo. Autores definem envelhecimento cognitivo como um processo de declínio natural das habilidades, tais como: função executiva (fluência verbal, orientação espacial e temporal, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, planejamento entre outros que

possibilitam que o indivíduo construa uma ação de forma a atingir um objetivo), memória, praxias, linguagem, orientação entre outras que determinam os pensamentos, sentimentos e comportamentos humanos (Kljajevic, 2011). Este declínio vem sendo associado a diferentes fatores, tanto biológicos quanto ambientais, os quais irão influenciar o tempo entre déficits iniciais até prejuízos com perda da autonomia. No sentido de compreender os mecanismos que influenciam o envelhecimento cognitivo, ampliam-se os estudos que investigam biomarcadores cerebrais que podem prever a doença de Alzheimer e as demais demências (Blalock et al., 2003; Martin-Ruiz et al., 2006; Zekry, Herrmann, Irminger-Finger, Graf, et al., 2010).

Evidências sugerem que biomarcadores do envelhecimento se relacionam com alterações desencadeadas nos sistemas neural, endócrino e imunológico associadas ao estresse crônico (Piazza et al., 2010). O Estresse é conceituado como um conjunto de reações fisiológicas protetivas as quais, sendo exageradas em intensidade e duração, causam desequilíbrio e promovem danos no organismo (Barouki, 2006; E. S. Epel et al., 2004). Importantes dados da literatura concluíram que ao envelhecer naturalmente são esperadas alterações nos sistemas de enfrentamento ao estresse, tornando o processo de adaptação e de proteção mais frágil diante das adversidades (E. S. Epel et al., 2004; Piazza et al., 2010).

Em especial, a infância vem sendo reconhecidamente um período de grande relevância no estudo do estresse crônico, tendo em vista a maturação de estruturas e o desenvolvimento de atividades neurais complexas que estão ocorrendo nesta etapa (Teicher et al., 2003). Diversos estudos vêm sugerindo que a vivência de situações estressantes marcadamente na infância pode provocar alterações que impactarão o neurodesenvolvimento, com danos neuroestruturais, neurofuncionais, cognitivos e emocionais ao longo de todo o ciclo vital (Dannlowski et al., 2012; Porto et al., 2011). Estudos começam a sugerir que mesmo antes dos 60 anos, adultos que sofreram maus-tratos na infância podem apresentar modificações típicas do envelhecimento (Danese et al., 2009; G. E. Miller, Chen, & Parker, 2011). No entanto, os mecanismos biológicos que embasam esta associação ainda não estão claramente delineados (Tzanetakou, Nzietchueng, Perrea, & Benetos, 2013). Nesta perspectiva, estes autores propõem que mecanismos adaptativos quando

associados ao estresse crônico promoveriam um efeito caracterizado por desregulação no sistema neuroendócrino e por modificações imunológicas como estresse oxidativo e aumento de processos neuroinflamatórios, os quais são relacionados à manifestação de biomarcadores que favorecem o processo de envelhecer (Wolkowitz, Mellon, et al., 2011).

Durante a última década, uma linha de estudos vem se debruçando na investigação de alterações celulares relacionadas ao envelhecimento. Importantes dados sinalizam modificações a nível de cromossomo como potenciais biomarcadores (E. S. Epel et al., 2006; J. Lin, Epel, & Blackburn, 2012; Tyrka et al., 2010). Desta forma, este modelo preconiza que a exposição a fatores estressores excessivos promove um efeito cumulativo de mediadores bioquímicos citotóxicos que produzirá reações inflamatórias e oxidantes em células nervosas, como níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, C-reactive protein e TNF-alfa (Danese, Pariante, Caspi, Taylor, & Poulton, 2007; Harris, Martin-Ruiz, von Zglinicki, Starr, & Deary, 2012; Liu, 2014; Wolkowitz, Mellon, et al., 2011). Segundo os pesquisadores, uma das principais consequências seria a redução no comprimento da região telomérica ou telômeros das células nervosas (Harris et al., 2012; Wolkowitz, Mellon, et al., 2011).

Os telômeros são estruturas de DNA localizadas na região terminal dos cromossomos com função de “encapar” tais regiões prevenindo a recombinação das mesmas assim como a deleção de sequências gênicas importantes para o perfeito funcionamento celular como apresentado na Figura 1 (Asok, Bernard, Roth, Rosen, & Dozier, 2013; Simon et al., 2006). Eles são fundamentais na replicabilidade da célula, uma vez que cada mitose efetuada por uma célula, sua região telomérica sofre um encurtamento. Quando o DNA telomérico alcança um encurtamento “crítico” pode haver a deleção de genes fundamentais para a manutenção celular, o que pode provocar a morte celular (E. H. Blackburn et al., 2000). Neste sentido, esse encurtamento está associado a um aumento na incidência de doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, depressão e alguns cânceres (E. S. Epel, 2009; E. S. Epel et al., 2006; Wolkowitz, Mellon, et al., 2011). Este modelo considera, portanto, o tamanho do telômero como um marcador biológico para riscos de

doenças, prejuízos cognitivos e robusto indicador da idade biológica do ser humano (E. H. Blackburn et al., 2000; E. S. Epel et al., 2004).

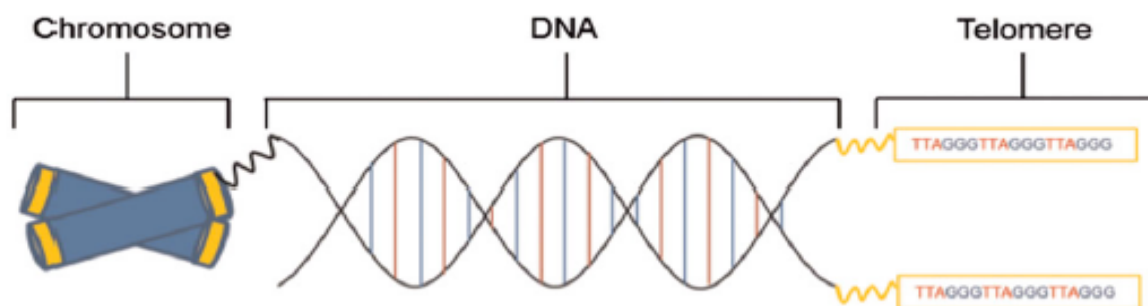


Figura 1. figura simplificada da sequência telomérica localizada nas terminações do cromossomos (<http://journals.cambridge.org/dpp>; Asok et al., 2013)

Neste sentido, o estresse na infância, como as vivências de maus-tratos, é investigado como possível fator de risco que acelera o aparecimento de biomarcadores do envelhecimento por um processo que será desencadeado já na etapa inicial da vida (como o início precoce do encurtamento dos telômeros), antecipando desde marcas fenotípicas até a manifestação de sinais e doenças que caracterizam um processo de envelhecer, podendo acelerar a perda de funcionalidade e até mesmo a morte (Drury et al., 2012; Shalev, 2012; Shalev, Entringer, et al., 2013; Shalev, Moffitt, et al., 2013). Apesar de achados científicos sugerirem a relação entre estresse precoce, encurtamento de telômero, e envelhecimento, ainda são raros os estudos sobre o assunto e não foi encontrado nenhum que avaliasse associadamente ao declínio cognitivo em pessoas com sessenta anos ou mais.

Por outro lado, existem estudos que não encontraram associação entre estresse na infância e telômeros encurtados na vida adulta (Glass, Parts, Knowles, Aviv, & Spector, 2010; Jodczyk, Fergusson, Horwood, Pearson, & Kennedy, 2014), assim como entre redução telomérica e maior declínio cognitivo e/ou demência na velhice (Mather et al., 2010; Zekry, Herrmann, Irminger-Finger, Ortolan, et al., 2010). Portanto, enquanto algumas investigações propõe que estresse na infância pode ser um determinante para morbidade e mortalidade precoce por desencadear desregulações que irão promover já na etapa inicial da vida importantes danos como

a redução do tamanho telomérico (Drury et al., 2012; Shalev, Moffitt, et al., 2013), outras sugerem que o tamanho do telômero na velhice dependerá da carga alostática, ou seja de um acúmulo de estressores que vão ocorrendo ao longo da vida. Isto significa que não será exclusivamente a experiência traumática da infância que determinará telômeros mais encurtados na velhice, mas sim outros fatores associados, os quais podem variar desde a responsividade paterna, estilo e hábitos de vida até variações genéticas (Asok et al., 2013; J. Lin et al., 2012; Mitchell et al., 2014; Price, Kao, Burgers, Carpenter, & Tyrka, 2013; Zekry, Herrmann, Irminger-Finger, Graf, et al., 2010). Estudos são necessários para melhor compreender esta relação tão distantes no tempo e no ciclo vital, apesar de existirem alguns dados, estes ainda são pouco conclusivos e desconectados.

Especificamente sobre o envelhecimento cognitivo, evidências sugerem que a redução telomérica é associada a declínio cognitivo e potencial fator de risco para a demência (Martin-Ruiz et al., 2006; Zekry, Herrmann, Irminger-Finger, Graf, et al., 2010). No entanto, esta associação ainda é controversa, apesar dos estudos que evidenciam uma relação positiva entre o tamanho do telômero e o desempenho cognitivo de participantes (Harris et al., 2012; Ma et al., 2013; Valdes et al., 2010), importantes estudos não confirmam esta associação, sugerindo que a metodologia de medida do tamanho do telômero via leucócitos periféricos como a proposta por Cawthon (Cawthon, 2002, 2009) pode não ser adequada para avaliar funções dependentes do sistema nervoso central, como as cognitivas (Mather et al., 2010). Explicações que sustentam este biomarcador como associado ao declínio cognitivo também estão embasadas na desregulação do sistema neuroendócrino, como a cascata tóxica de glicocorticoides (principalmente pelo impacto na ação do Brain Derived Neurotrophic Factor- BDNF-), aumento do estresse oxidativo e de citocinas pró-inflamatórias do sistema imunológico, os quais promovem perda neuronal e consequente redução em importantes estruturas cerebrais como regiões fronto-estriatais, amígdala, insula e inclusive no hipocampo observadas em indivíduos com telômeros encurtados(King et al., 2014).

Ademais, investigadores ainda se questionam a respeito da ação da enzima telomerase, como um outro possível mecanismo alterado pelo estresse precoce (Schury & Kolassa, 2012). A enzima telomerase é uma ribonucleoproteína que

auxilia na manutenção e alongamento dos telômeros atuando na replicação celular (E. Blackburn, 1999). Fu et al. (2002) demonstrou que atividade da telomerase em neurônios hipocampais embrionários media a ação do BDNF, fator neurotrófico responsável pela regulação da plasticidade sináptica, conectividade cerebral e pela manutenção da atividade celular e que se encontra reduzido em indivíduos que vivenciaram estresse precoce (Fu, Lu, & Mattson, 2002; Grassi-Oliveira, Stein, Lopes, Teixeira, & Bauer, 2008). Pode-se pensar a partir desses dados em uma possível menor da atividade da telomerase associada à menor expressão do BDNF induzida por experiências traumáticas precoces. Isso então aumentaria a possibilidade de morte neuronal em regiões hipocampais, local com ampla ação do BDNF, e com isso prejuízos cognitivos (Grassi-Oliveira et al., 2008; Marmigère, Givalois, Rage, Arancibia, & Tapia-Arancibia, 2003). No entanto, existem achados sobre um aumento da atividade da telomerase associada ao estresse e a transtornos psiquiátricos, os quais referem que isso pode ser um mecanismo compensatório ao encurtamento do telômero (Wolkowitz et al., 2012), entretanto, ainda pouco se sabe de fato.

Preocupa-nos ainda evidências de que nem todas as pessoas que passam por eventos estressores na infância desenvolverão prejuízos cognitivos na vida adulta e no envelhecimento (Molendijk et al., 2012; Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2007). Portanto, estudos passam a propor que uma maior vulnerabilidade a doenças crônicas, transtornos psiquiátricos e prejuízos cognitivos relacionados ao estresse precoce pode ser mediada por variações genéticas específicas (Aguilera et al., 2009; Arseneault et al., 2011; Kim et al., 2007). Mais especificamente, essa hipótese propõe que é na interação gene-ambiente (Gene X Environment/ GXE) que se pode encontrar a etiologia das desordens psiquiátricas, doenças crônicas e de alguns tipos de déficits cognitivos ao longo da vida (Aas et al., 2012; Baud, 2005; Danese, 2008).

Dados atuais revelam que a ocorrência de polimorfismos genéticos pode ampliar o impacto da exposição a eventos estressantes no organismo (Aas et al., 2012; Appel et al., 2011; Caspi et al., 2003; Gatt et al., 2010; Mannix et al., 2011; Owens et al., 2012; Savitz et al., 2007). Dentre os polimorfismos pesquisados na literatura, destacam-se as variações no polimorfismo de nucleotídeo (SNP) na

posição 66 na sequência promotora do alelo do proBDNF relacionada a alterações psiquiátricas e neurocognitivas (Val66Met), assim como a doenças crônicas (Kim et al., 2007; Savitz et al., 2007). A presença do alelo Met no gene do BDNF é associada a reduzido volume da substância cinzenta do hipocampo (Molendijk et al., 2012). Um importante manuscrito demonstrou que os indivíduos deprimidos que apresentaram o polimorfismo Val66Met no gene do BDNF eram mais sensíveis aos efeitos nocivos do estresse precoce, especificamente abuso na infância. Pessoas deprimidas com vivência de abuso na infância e com a presença do alelo Met obtiveram menores níveis de BDNF circulante no plasma sanguíneo comparado com indivíduos que possuíam apenas alelo Val e a aqueles que possuíam alelo Met porém não sofreram estresse precoce (Elzinga et al., 2011). Elzinga et al (2011), com este dado, confirma a hipótese de que o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF pode ser um mediador dos efeitos negativos do estresse precoce, reduzindo o nível do BDNF circulante. Esta redução está relacionado a diagnósticos de transtornos psiquiátricos e a piores desempenhos em tarefas de memória verbal na vida adulta (Grassi-Oliveira et al., 2008). Também são demonstrados reduzidos volumes de regiões hipocampais e da amígdala associados a prejuízos da memória de trabalho de indivíduos que carregam o alelo Met e sofreram estresse precoce (Gatt et al., 2009; Molendijk et al., 2012). Por fim, uma destacada investigação realizado por Savitz et al (2007) investigou 11 variações genéticas associadas ao transtorno bipolar e a prejuízos cognitivos. Eles observaram piores desempenhos nas tarefas de memória de adultos que sofreram maus-tratos na infância e apresentaram pelo menos um alelo Met na posição 66 do gene do BDNF (Savitz et al., 2007). Considerando a evidenciada redução na expressão do BDNF associada a presença do alelo Met em pessoas que vivenciaram estresse na infância (Elzinga et al., 2011) e que esta redução terá impacto em diversos níveis, desde a ação de glicocorticóides, passando por alterações em estruturas cerebrais, até relacionado à atividade da telomerase (Fu et al., 2002; Gatt et al., 2009), os dados sugerem que a presença do alelo Met no gene do BDNF pode ser um fator mediador da ação do estresse precoce como acelerador do envelhecimento cognitivo marcado principalmente por prejuízo na memória. No entanto, estudos específicos são necessários.

Por fim, pesquisadores observaram que a aceleração no aparecimento de biomarcadores relacionados ao estresse e ao envelhecimento é mais evidente em mulheres (Drury et al., 2014; Gardner et al., 2014). Apesar de o encurtamento do telômero ocorrer mais rapidamente em homens que em mulheres, o que é tido como um efeito do estrógeno (J. Lin et al., 2011), estas também parecem estar mais suscetíveis ao impacto nocivo de variáveis psicossociais, como o estresse (Teicher et al., 2003), apresentam mais transtornos psiquiátricos e doenças crônicas (Otte et al., 2005; Santos et al., 2013), assim como maior redução de telômero mediante vivências de estresse infantil (Drury et al., 2014; Drury et al., 2012). Além disso, um importante estudo revelou que, somente em mulheres, índices reduzidos da proteína C-reativa, relacionada a reações inflamatórias, estavam associados a melhor desempenho cognitivo e a maior comprimento dos telômeros (Harris et al., 2012). Da mesma forma, estudos sugerem que a interação entre o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF e vivências de estresse precoce apresentará efeitos nocivos somente em mulheres (Min et al., 2013). Portanto, considerando que sexo pode ser uma importante variável que esteja promovendo conflitos nos resultados encontrados na literatura, os estudos aqui apresentados serão exclusivamente com mulheres.

Esta tese surge diante da complexidade dos resultados apresentados na literatura, das diferenças metodológicas e pretende investigar o impacto das vivências estressoras na infância, do polimorfismo genético Val66Met do BDNF e do tamanho do telômero no desempenho cognitivo de idosas. Quatro problemas são investigados nas seções que compõe o estudo aqui apresentado:

- 1- Será que a exposição a estresse precoce acelera o processo de envelhecimento?
- 2- Será que idosas que relatam exposição a estresse precoce apresentarão um maior encurtamento de telômeros?
- 3- Será que o encurtamento de telômeros está associado ao declínio no desempenho cognitivo em idosas?
- 4- Será que a interação entre o polimorfismo Val66Met do *BDNF* e a exposição ao estresse precoce se associa ao declínio no desempenho da memória de idosas?

Com intuito de contribuir com reflexões e achados que venham a possibilitar respostas às referidas questões, esta tese é composta por três seções sendo uma teórica e duas seções empíricas:

Na seção teórica, propõe-se uma revisão dos mecanismos biológicos que sustentam a hipótese de que a experiência de estresse precoce pode desencadear um conjunto de modificações biológicas/biomarcadores que vão acelerar o processo de envelhecimento. Esta dará subsídio teórico para as seguintes seções empíricas.

A primeira seção empírica visa examinar se idosas que foram expostas a experiências estressoras precocemente, como abuso e negligência, apresentarão redução no tamanho do telômero em relação a idosas que não vivenciaram tais experiências. Assim como, esta seção se propõe a observar e debater a relação entre tamanho do telômero, estresse precoce e o desempenho cognitivo, observando se há associação entre o tamanho do telômero e o desempenho de idosas em diferentes tarefas cognitivas e se isso é mediado pela exposição ao estresse precoce.

Finalmente, a segunda seção empírica tem como objetivo investigar se a interação gene X ambiente, especificamente a exposição ao estresse precoce em combinação com o polimorfismo Val66Met do *BDNF*, se associa com prejuízo no desempenho de mulheres idosas em tarefas de memória de curto e longo prazo. Acredita-se que aquelas idosas expostas ao estresse precoce e que possuem o polimorfismo Val66Met do *BDNF* apresentarão piores desempenhos em ambas as tarefas.

Os estudos aqui apresentados constituem-se em importantes contribuições para a comunidade científica que se debruça tanto na compreensão dos impactos a longo prazo de estresse precoce, quanto dos estudos do envelhecimento, produzindo conhecimento que venha futuramente embasar o desenvolvimento de programas de prevenção e de intervenção e incremento de políticas públicas no sentido de produzir possibilidades de um melhor envelhecimento em contextos socioeconômicos desfavoráveis como o brasileiro.

Referências

- Aas, M., Djurovic, S., Athanasiu, L., Steen, N. E., Agartz, I., Lorentzen, S., . . . Melle, I. (2012). Serotonin transporter gene polymorphism, childhood trauma, and cognition in patients with psychotic disorders. *Schizophr Bull*, 38(1), 15-22. doi: 10.1093/schbul/sbr113
- Aguilera, M., Arias, B., Wichers, M., Barrantes-Vidal, N., Moya, J., Villa, H., . . . Fañanás, L. (2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med*, 39(9), 1425-1432. doi: 10.1017/S0033291709005248
- Appel, K., Schwahn, C., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., . . . Grabe, H. J. (2011). Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 1982-1991. doi: 10.1038/npp.2011.81
- Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2011). Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry*, 168(1), 65-72. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10040567
- Asok, A., Bernard, K., Roth, T. L., Rosen, J. B., & Dozier, M. (2013). Parental responsiveness moderates the association between early-life stress and reduced telomere length. *Dev Psychopathol*, 25(3), 577-585. doi: 10.1017/S0954579413000011
- Babizhayev, M. A., Vishnyakova, K. S., & Yegorov, Y. E. (2014). Oxidative Damage Impact on Aging and Age-Related Diseases: Drug Targeting of Telomere Attrition and Dynamic Telomerase Activity Flirting with Imidazole-Containing Dipeptides. *Recent Pat Drug Deliv Formul*.
- Barouki, R. (2006). [Ageing free radicals and cellular stress]. *Med Sci (Paris)*, 22(3), 266-272. doi: 10.1051/medsci/2006223266
- Baud, P. (2005). Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 133C(1), 34-42. doi: 10.1002/ajmg.c.30044
- Blackburn, E. (1999). The telomere and telomerase: how Do they interact? *Mt Sinai J Med*, 66(5-6), 292-300.
- Blackburn, E. H., Chan, S., Chang, J., Fulton, T. B., Krauskopf, A., McEachern, M., . . . Wang, H. (2000). Molecular manifestations and molecular determinants of telomere capping. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 65, 253-263.
- Blalock, E. M., Chen, K. C., Sharrow, K., Herman, J. P., Porter, N. M., Foster, T. C., & Landfield, P. W. (2003). Gene microarrays in hippocampal aging: statistical profiling identifies novel processes correlated with cognitive impairment. *J Neurosci*, 23(9), 3807-3819.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi: 10.1126/science.1083968
- Cawthon, R. M. (2002). Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*, 30(10), e47.
- Cawthon, R. M. (2009). Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*, 37(3), e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027

- Christensen, K., Thinggaard, M., McGue, M., Rexbye, H., Hjelmborg, J. V., Aviv, A., . . . Vaupel, J. W. (2009). Perceived age as clinically useful biomarker of ageing: cohort study. *BMJ*, *339*, b5262.
- Danese, A. (2008). Genetic opportunities for psychiatric epidemiology: on life stress and depression. *Epidemiol Psychiatr Soc*, *17*(3), 201-210.
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*, *106*(1), 29-39. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.08.019
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., . . . Caspi, A. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *163*(12), 1135-1143. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.214
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(4), 1319-1324. doi: 10.1073/pnas.0610362104
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., . . . Kugel, H. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, *71*(4), 286-293. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021
- Drury, S. S., Mabile, E., Brett, Z. H., Esteves, K., Jones, E., Shirtcliff, E. A., & Theall, K. P. (2014). The association of telomere length with family violence and disruption. *Pediatrics*, *134*(1), e128-137. doi: 10.1542/peds.2013-3415
- Drury, S. S., Theall, K., Gleason, M. M., Smyke, A. T., De Vivo, I., Wong, J. Y., . . . Nelson, C. A. (2012). Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *Mol Psychiatry*, *17*(7), 719-727. doi: 10.1038/mp.2011.53
- Elzinga, B. M., Molendijk, M. L., Oude Voshaar, R. C., Bus, B. A., Prickaerts, J., Spinhoven, P., & Penninx, B. J. (2011). The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met. *Psychopharmacology (Berl)*, *214*(1), 319-328. doi: 10.1007/s00213-010-1961-1
- Epel, E. S. (2009). Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones (Athens)*, *8*(1), 7-22.
- Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(49), 17312-17315. doi: 10.1073/pnas.0407162101
- Epel, E. S., Lin, J., Wilhelm, F. H., Wolkowitz, O. M., Cawthon, R., Adler, N. E., . . . Blackburn, E. H. (2006). Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(3), 277-287. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.011
- Fu, W., Lu, C., & Mattson, M. P. (2002). Telomerase mediates the cell survival-promoting actions of brain-derived neurotrophic factor and secreted amyloid precursor protein in developing hippocampal neurons. *J Neurosci*, *22*(24), 10710-10719.
- Gardner, M., Bann, D., Wiley, L., Cooper, R., Hardy, R., Nitsch, D., . . . team, H. s. (2014). Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*, *51*, 15-27. doi: 10.1016/j.exger.2013.12.004

- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., . . . Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*, *14*(7), 681-695. doi: 10.1038/mp.2008.143
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Schofield, P. R., Paul, R. H., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2010). Early life stress combined with serotonin 3A receptor and brain-derived neurotrophic factor valine 66 to methionine genotypes impacts emotional brain and arousal correlates of risk for depression. *Biol Psychiatry*, *68*(9), 818-824. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.025
- Glass, D., Parts, L., Knowles, D., Aviv, A., & Spector, T. D. (2010). No correlation between childhood maltreatment and telomere length. *Biol Psychiatry*, *68*(6), e21-22; author reply e23-24. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.02.026
- Gottlieb, M. G., Schwanke, C. H., I., G., & Cruz, I. B. (2011). Longevity and aging in Rio Grande do Sul state: a hystorical, ethnic and morbi-mortality profile of elderly people (Vol. 14, pp. 365-380). RIO DE JANEIRO: REV. BRAS. GERIATR. GERONTOL.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2008). Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*, *64*(4), 281-285. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.02.023
- Harris, S. E., Martin-Ruiz, C., von Zglinicki, T., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2012). Telomere length and aging biomarkers in 70-year-olds: the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiol Aging*, *33*(7), 1486.e1483-1488. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.013
- Jodczyk, S., Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Pearson, J. F., & Kennedy, M. A. (2014). No association between mean telomere length and life stress observed in a 30 year birth cohort. *PLoS One*, *9*(5), e97102. doi: 10.1371/journal.pone.0097102
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., Kim, Y. H., & Yoon, J. S. (2007). Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry*, *62*(5), 423-428. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.11.020
- King, K. S., Kozlitina, J., Rosenberg, R. N., Peshock, R. M., McColl, R. W., & Garcia, C. K. (2014). Effect of Leukocyte Telomere Length on Total and Regional Brain Volumes in a Large Population-Based Cohort. *JAMA Neurol*. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1926
- Kljajevic, V. (2011). From cell to cognition: can changes in telomere length indicate patterns of cognitive aging? *Clin Sci (Lond)*, *121*(7), 313-314. doi: 10.1042/CS20110227
- Ko, S. U., Stenholm, S., Metter, E. J., & Ferrucci, L. (2012). Age-associated gait patterns and the role of lower extremity strength - results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arch Gerontol Geriatr*, *55*(2), 474-479. doi: 10.1016/j.archger.2012.04.004
- Lin, J., Epel, E., & Blackburn, E. (2012). Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutat Res*, *730*(1-2), 85-89. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.003
- Lin, J., Kroenke, C. H., Epel, E., Kenna, H. A., Wolkowitz, O. M., Blackburn, E., & Rasgon, N. L. (2011). Greater endogenous estrogen exposure is associated

- with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res*, 1379, 224-231. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.033
- Liu, J. P. (2014). Molecular mechanisms of ageing and related diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 41(7), 445-458. doi: 10.1111/1440-1681.12247
- Ma, S. L., Lau, E. S., Suen, E. W., Lam, L. C., Leung, P. C., Woo, J., & Tang, N. L. (2013). Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders. *Age Ageing*, 42(4), 450-455. doi: 10.1093/ageing/aft036
- Mannix, R. C., Zhang, J., Park, J., Zhang, X., Bilal, K., Walker, K., . . . Whalen, M. J. (2011). Age-dependent effect of apolipoprotein E4 on functional outcome after controlled cortical impact in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31(1), 351-361. doi: 10.1038/jcbfm.2010.99
- Marmigère, F., Givalois, L., Rage, F., Arancibia, S., & Tapia-Arancibia, L. (2003). Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats. *Hippocampus*, 13(5), 646-655. doi: 10.1002/hipo.10109
- Martin-Ruiz, C., Dickinson, H. O., Keys, B., Rowan, E., Kenny, R. A., & Von Zglinicki, T. (2006). Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Ann Neurol*, 60(2), 174-180. doi: 10.1002/ana.20869
- Mather, K. A., Jorm, A. F., Anstey, K. J., Milburn, P. J., Easteal, S., & Christensen, H. (2010). Cognitive performance and leukocyte telomere length in two narrow age-range cohorts: a population study. *BMC Geriatr*, 10, 62. doi: 10.1186/1471-2318-10-62
- Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull*, 137(6), 959-997. doi: 10.1037/a0024768
- Min, J. A., Lee, H. J., Lee, S. H., Park, Y. M., Kang, S. G., & Chae, J. H. (2013). Gender-specific effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and childhood maltreatment on anxiety. *Neuropsychobiology*, 67(1), 6-13. doi: 10.1159/000342384
- Mitchell, C., Hobcraft, J., McLanahan, S. S., Siegel, S. R., Berg, A., Brooks-Gunn, J., . . . Notterman, D. (2014). Social disadvantage, genetic sensitivity, and children's telomere length. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(16), 5944-5949. doi: 10.1073/pnas.1404293111
- Molendijk, M. L., van Tol, M. J., Penninx, B. W., van der Wee, N. J., Aleman, A., Veltman, D. J., . . . Elzinga, B. M. (2012). BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity. *Transl Psychiatry*, 2, e74. doi: 10.1038/tp.2011.72
- Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 80-91. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.06.002
- Owens, M., Goodyer, I. M., Wilkinson, P., Bhardwaj, A., Abbott, R., Croudace, T., . . . Sahakian, B. J. (2012). 5-HTTLPR and early childhood adversities moderate cognitive and emotional processing in adolescence. *PLoS One*, 7(11), e48482. doi: 10.1371/journal.pone.0048482
- Piazza, J. R., Almeida, D. M., Dmitrieva, N. O., & Klein, L. C. (2010). Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 65(5), 513-525. doi: 10.1093/geronb/gbq049

- Porto, L., Jurcoane, A., Magerkurth, J., Margerkurth, J., Althaus, J., Zanella, F., . . . Kieslich, M. (2011). Morphometry and diffusion MR imaging years after childhood traumatic brain injury. *Eur J Paediatr Neurol*, *15*(6), 493-501. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.06.004
- Price, L. H., Kao, H. T., Burgers, D. E., Carpenter, L. L., & Tyrka, A. R. (2013). Telomeres and early-life stress: an overview. *Biol Psychiatry*, *73*(1), 15-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.025
- Santos, N. C., Costa, P. S., Cunha, P., Cotter, J., Sampaio, A., Zihl, J., . . . Sousa, N. (2013). Mood is a key determinant of cognitive performance in community-dwelling older adults: a cross-sectional analysis. *Age (Dordr)*, *35*(5), 1983-1993. doi: 10.1007/s11357-012-9482-y
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. (2007). Genotype and childhood sexual trauma moderate neurocognitive performance: a possible role for brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E variants. *Biol Psychiatry*, *62*(5), 391-399. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.10.017
- Schury, K., & Kolassa, I. T. (2012). Biological memory of childhood maltreatment: current knowledge and recommendations for future research. *Ann N Y Acad Sci*, *1262*, 93-100. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06617.x
- Shalev, I. (2012). Early life stress and telomere length: investigating the connection and possible mechanisms: a critical survey of the evidence base, research methodology and basic biology. *Bioessays*, *34*(11), 943-952. doi: 10.1002/bies.201200084
- Shalev, I., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Wolkowitz, O. M., Puterman, E., Lin, J., & Epel, E. S. (2013). Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1835-1842. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.010
- Shalev, I., Moffitt, T. E., Sugden, K., Williams, B., Houts, R. M., Danese, A., . . . Caspi, A. (2013). Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry*, *18*(5), 576-581. doi: 10.1038/mp.2012.32
- Schneider, R. H., & Irigaray, T. Q. (2008). O envelhecimento na atualidade: aspectos cronológicos, biológicos, psicológicos e sociais (Vol. 25, pp. 585-593): Estudos de Psicologia.
- Simon, N. M., Smoller, J. W., McNamara, K. L., Maser, R. S., Zalta, A. K., Pollack, M. H., . . . Wong, K. K. (2006). Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry*, *60*(5), 432-435. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.004
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*, *27*(1-2), 33-44.
- Tyrka, A. R., Price, L. H., Kao, H. T., Porton, B., Marsella, S. A., & Carpenter, L. L. (2010). Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol Psychiatry*, *67*(6), 531-534. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.014
- Tzanetakou, I. P., Nzietchueng, R., Perrea, D. N., & Benetos, A. (2013). Telomeres and their Role in Aging and Longevity. *Curr Vasc Pharmacol*.
- Valdes, A. M., Deary, I. J., Gardner, J., Kimura, M., Lu, X., Spector, T. D., . . . Cherkas, L. F. (2010). Leukocyte telomere length is associated with cognitive

- performance in healthy women. *Neurobiol Aging*, 31(6), 986-992. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.012
- Virués-Ortega, J., de Pedro-Cuesta, J., del Barrio, J. L., Almazan-Isla, J., Bergareche, A., Bermejo-Pareja, F., . . . Aging, S. E. S. G. o. (2011). Medical, environmental and personal factors of disability in the elderly in Spain: a screening survey based on the International Classification of Functioning. *Gac Sanit*, 25 Suppl 2, 29-38. doi: 10.1016/j.gaceta.2011.07.021
- WHO. (2007). Global Age-friendly Cities: A Guide http://www.who.int/ageing/publications/Global_age_friendly_cities_Guide_English.pdf.
- Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Epel, E. S., Lin, J., Dhabhar, F. S., Su, Y., . . . Blackburn, E. H. (2011). Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress--preliminary findings. *PLoS One*, 6(3), e17837. doi: 10.1371/journal.pone.0017837
- Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Epel, E. S., Lin, J., Reus, V. I., Rosser, R., . . . Blackburn, E. H. (2012). Resting leukocyte telomerase activity is elevated in major depression and predicts treatment response. *Mol Psychiatry*, 17(2), 164-172. doi: 10.1038/mp.2010.133
- Zekry, D., Herrmann, F. R., Irminger-Finger, I., Graf, C., Genet, C., Vitale, A. M., . . . Krause, K. H. (2010). Telomere length and ApoE polymorphism in mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 299(1-2), 108-111. doi: 10.1016/j.jns.2010.07.019
- Zekry, D., Herrmann, F. R., Irminger-Finger, I., Ortolan, L., Genet, C., Vitale, A. M., . . . Krause, K. H. (2010). Telomere length is not predictive of dementia or MCI conversion in the oldest old. *Neurobiol Aging*, 31(4), 719-720. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.016

2. SEÇÃO TEÓRICA

2.1. Accelerated Aging as a Theoretical Framework for the Relationship between Early Life Stress and Psychological, Cognitive, and Medical Illnesses

Abstract

Early-life stress (ELS) accelerates aging and the relationship with mental health outcomes and changes in the brain's development. Aging results in a decline in neuroendocrine functions and constitutes a potential factor for modifications in immunologic and inflammatory responses as well as dysfunction of gene expression by changes in the epigenetic markers. Considering the role of aging in the stress responses mediated by immunologic, endocrine, and epigenetic modifications and the possible impact of ELS on these mechanisms, this study aims to gather evidence regarding the central nervous system and endocrinological, immunological, and epigenetic biomarkers, suggesting an acceleration associated with ELS and aging. In summary, it was suggested that people exposed to stressful situations during their neurodevelopment may present an acceleration of the aging process from the early onset of endocrine, immunological, neurologic, and epigenetic biomarkers. Based on these findings, the association between early life stress responses and aging is a part of a complex system response to harmful stimuli, leading to a greater predisposition to psychiatric and chronic diseases as well as cognitive impairments in adulthood.

Keywords: early life stress, aging, biological mechanism

3. SEÇÕES EMPÍRICAS

3.1. Early Life Stress Does Not Mediate the Association Between Telomere Length and Cognition in Older Women

Abstract

A hot topic in the literature is telomere shortening as a biomarker of the aging process, including cognitive decline. Shorter telomeres were observed in people with early life stress (ELS) history. The aim of this study was to evaluate whether ELS may alone be associated with shorter telomeres and whether telomere shortening is a predictive factor of cognitive decline in older women and thus may be used as a biological marker of cognitive aging. We investigated 59 non-demented and non-psychiatric older women (M= 68.49 years) using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Telomere length was obtained on DNA from peripheral blood samples and measured using a quantitative PCR assay. After adjusting for age, depression symptoms and years of education, we found no significant association between ELS experience and shorter telomeres ($p=0.927$). However, we observed a significantly positive correlation between telomere length and short-term word list score ($r=0.299$) and with the constructional praxis ($r=0.434$). Finally, in a linear regression analysis, we confirmed the leukocytes' telomere length as a predictive factor of decline in the short-term memory recall ($p=.001$) and constructional abilities performance of older women ($p=.003$). We discuss that ELS does not mediate the association between telomere length and cognitive impairment, and we confirm that telomere length can be a potential biomarker of cognitive decline in older women.

KEYWORDS: telomere length, early life stress, cognitive decline, older women

3.2. The Interaction between Early Life Stress and Val66Met *BDNF* Polymorphism impacts Short-term and Long-term Memory Performance of Older Women

Abstract

Evidence supported that memory performance is impacted by early life stress (ELS). However, not every stressed child will present memory problems in the course of his or her life; this effect may be moderated by genetic vulnerability such as the Val66Met *BDNF* polymorphism. A gene–environment (GxE) interaction may be a potential risk condition to memory impairment in aging women; however, whether its effects is related to short-term (STM) or long-term (LTM) performance is still unknown. The present study investigated this GxE interaction effect on memory performance of older women. A total of 88 older women were classified into two groups, with ELS (n=48) and the controls (n=40), on the basis of CTQ assessment. The polymorphism in the *BDNF* Val66Met gene was determined using TaqMan real-time PCR assay. Frequencies of evaluated *BDNF* alleles and genotypes were similar in ELS and the controls. The Logical Memory Tasks were used to assess memory performance. As a result, the GxE interaction effect was observed in both STM ($p=0.041$) and LTM ($p=0.03$) performance. ELS alone also may affect both STM ($p=0.014$) and LTM (0.02) performances, while the Val66Met polymorphism alone affected the LTM performance ($p=0.003$) and the retention score ($p=0.003$). In conclusion, the GxE interaction is related to STM and LTM impairment in aging women. However, this interaction effect occurs differently to LTM or STM performance.

Keywords: gene, environmental, interaction, Val66met *BDNF* polymorphism, Early Life Stress

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese objetivou investigar o impacto da exposição a estresse precoce, do polimorfismo Val66Met do *BDNF* e do tamanho telomérico no desempenho cognitivo de idosos. Neste sentido, apresentamos quatro importantes problemas de pesquisa, os quais foram trabalhados em três seções, sendo uma teórica e duas empíricas:

A seção teórica discorreu sobre o problema "*Será que a exposição ao estresse precoce acelera o processo de envelhecer?*". Procuramos revisar os mais importantes estudos sobre a relação entre estresse precoce, como maus-tratos na infância, e envelhecimento, pensando nos múltiplos fatores neurobiológicos que influenciam o processo de envelhecer. Identificamos que nos últimos quatro anos pesquisadores vem sustentando a hipótese de que o estresse precoce pode acelerar o envelhecimento na medida em que promove alterações em funções neuroendócrinas e se constitui em um potencial fator promotor de modificações imunológicas e de processos inflamatórios (Danese & McEwen, 2012; Shalev, Entringer, et al., 2013). Além disso, por ocorrer durante o neurodesenvolvimento, pode ocasionar alterações estruturais e funcionais no cérebro que impactarão negativamente o funcionamento cerebral e cognitivo ao longo das etapas seguintes do ciclo vital, promovendo maior suscetibilidade a doenças crônicas e psiquiátricas, assim com prejuízos cognitivos ainda na vida adulta (Gould et al., 2012; McCrory et al., 2011; Piazza et al., 2010).

No entanto, observa-se que a questão do envelhecimento como uma resposta ao estresse crônico na infância mediada por modificações imunológicas, endócrinas e epigenéticas ainda é contraditória na literatura. Especificamente investigamos um dos principais biomarcadores do envelhecimento celular estudado como associado

ao estresse, o encurtamento dos telômeros (Shalev, Entringer, et al., 2013). Este seria ocasionado por desregulações inflamatórias e oxidativas ainda na infância e marcariam todo o ciclo vital promovendo um aparecimento precoce de doenças típicas do envelhecimento, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, doenças crônicas pulmonares e síndromes metabólicas, assim como, do próprio declínio cognitivo (Babizhayev et al., 2014; Fitzpatrick et al., 2007; Fitzpatrick et al., 2011; Jiang et al., 2013; Shalev, 2012).

Entretanto, encontramos que apesar de alguns estudos demonstrarem que eventos estressantes infantis se associam com telômeros encurtados, os que apresentam melhores resultados realizaram a investigação biológica em jovens e crianças (Drury et al., 2012; Shalev, Moffitt, et al., 2013). Estudos com idosos apresentaram informações controversas, referindo principalmente que será a intensidade percebida de estresse exposto na infância e não a simples exposição ao mesmo que desencadeará a desregulação neurobiológica e culminará em telômeros reduzidos na velhice (Savolainen et al., 2014). Por outro lado, uma importante revisão da literatura que reuniu estudos que mediram tamanho do telômero de pessoas em diferentes faixas etárias que foram expostas ao estresse na infância mencionou que existem evidências robustas deste impacto celular, mas que dependerá da dose de estresse, ou seja, da gravidade do trauma ou da recorrência do mesmo por um maior período de tempo (Price et al., 2013). Finalmente, existem os estudos que não encontraram associação entre telômeros encurtados e exposição ao estresse na infância (Glass et al., 2010; Jodczyk et al., 2014).

As divergências na literatura nos levaram a identificar fatores que possivelmente mediam a influência do estresse precoce no processo de envelhecer associado ao encurtamento do telômero (J. Lin et al., 2012; Mitchell et al., 2014; Shamas, 2011; Simon et al., 2006; Tzanetakou et al., 2013; Zekry, Herrmann, Irminger-Finger, Graf, et al., 2010). Encontramos estudos que mostraram que a manifestação na vida adulta de doenças psiquiátricas como depressão e transtorno de estresse pós-traumático (Simon et al., 2006; L. Zhang et al., 2014), a incidência precoce de doenças crônicas como doenças cardiovasculares (Zhang, Hui, & Yang, 2014); assim como a responsividade paterna, o estilo de vida adotado (Asok et al., 2013; J. Lin et al., 2012) e até mesmo vulnerabilidades genéticas (Mitchell et al.,

2014; Zekry, Herrmann, Irminger-Finger, Graf, et al., 2010) podem mediar a associação entre estresse precoce e telômeros encurtados na velhice.

Por isso, concluímos esta seção confirmando que conforme revisamos na literatura, o estresse precoce pode sim desencadear um mecanismo neurobiológico citotóxico envolvendo modificações neuroendócrinas (desregulação no eixo HPA e de glicocorticoides) e imunológicas (aumento de inflamação e estresse oxidativo) que levarão a uma aceleração do envelhecimento celular ao desencadear uma maior redução telomérica em neurônios de leucócitos. Porém, é possível que estas alterações precocemente desencadeadas se comportem como fatores de risco e podem ser revertidas ao longo da vida, o que dependerá do estilo de vida, como a prática de atividades físicas, ausência de hábitos de fumar e de consumir álcool, alimentação saudável e manutenção do índice de massa corpórea normal/saudável; assim como também dependerá da resposta afetiva ambiental, como a responsividade paterna e finalmente pode depender de características genéticas, considerando que algumas variações potencializariam essa associação. Portanto, considera-se aqui que é a carga alostática, ou o acúmulo de estressores ao longo da vida que mediará o impacto do estresse infantil no envelhecimento (E. Epel, 2012; E. S. Epel et al., 2004). É a partir deste entendimento que desenhamos as seções empíricas deste estudo.

A primeira seção empírica procurou produzir dados biológicos, cognitivos, sócio-demográficos e clínicos que pudessem discutir às perguntas "*Será que idosas que foram expostas ao estresse precoce, como maus-tratos na infância, apresentarão telômeros encurtados?*" e "*Será que o encurtamento do telômero está associado ao declínio no desempenho cognitivo em idosas?*". Nossa hipótese era de que o estresse precoce pode ser um fator de risco que desencadeia o biomarcador molecular do envelhecimento caracterizado pelo encurtamento do telômero de células de leucócitos e que este encurtamento se associa ao declínio no desempenho cognitivo de idosas. Tendo em vista a preocupação de controlar o impacto de doenças crônicas e psiquiátricas no tamanho do telômero, selecionamos grupos similares de participantes em termos de doenças crônicas e excluímos paciente com transtornos psiquiátricos. Portanto, nossa amostra era de mulheres idosas relativamente saudáveis em ambos os grupos.

Surpreendentemente, não encontramos telômeros mais curtos nas idosas que mencionaram exposição ao estresse na infância, especificamente abuso e negligência. Pensamos que é possível que idosas que sofreram maus-tratos na infância e não desenvolveram até os 60 anos de idade transtornos psiquiátricos graves ou agravos de saúde decorrentes de doenças crônicas, teriam produzido um menor acúmulo alostático decorrente de fatores estressores e, portanto, podem não apresentar telômeros encurtados na velhice quando comparados com idosas que não sofreram maus-tratos (E. Epel, 2012; E. S. Epel, 2009). Entretanto, é preciso citar que há questionamentos sobre o método de medida do tamanho do telômero como efetivo para identificar o dano celular ocasionado pelo estresse precoce (Jodczyk et al., 2014), pois este pode ser originalmente de diferente tamanho, não significando o seu tamanho ser fruto de redução. Um estudo longitudinal avaliou a erosão do telômero e obteve resultados significativos (Shalev, Moffitt, et al., 2013) enquanto outro estudo referiu reduzida atividade da telomerase, enzima que protege e recompõe o telômero, associada ao estresse precoce (E. S. Epel et al., 2004). Portanto, evidencia-se a necessidade de maiores esclarecimentos sobre a relação entre estresse precoce e telômeros encurtados na velhice.

Por outro lado, esta seção empírica confirmou que o tamanho do telômero de leucócitos é um biomarcador que se associa positivamente ao desempenho cognitivo de mulheres idosas, em especial no que se refere à memória de curto prazo e a habilidades construtivas, o que significa dizer que quanto menor o tamanho do telômero menor o desempenho cognitivo nessas funções. Apesar de outras evidências confirmarem esta relação (Kljajevic, 2011; Ma et al., 2013; Valdes et al., 2010), há investigações que demonstraram resultados divergentes (Harris et al., 2006; Mather et al., 2010). É importante dizer que nosso estudo foi realizado com um número pequeno de participantes e que apenas encontramos associação em duas tarefas cognitivas da bateria aplicada. No entanto, o dado é inovador por abordar esta associação ainda pouquíssimo estudada e tendo em vista que os raros estudos realizados também apresentam limitações metodológicas como um reduzido número de participantes, uma diversidade de medidas cognitivas (algumas apenas usando medidas de triagem pouco específicas) e com métodos de análises biológicas diferentes. Ademais, este dado converge em direção aos estudos que sinalizam redução volumétrica em regiões cerebrais importantes, como hipocampo e

córtex frontal, em idosos que apresentaram telômeros encurtados (King et al., 2014) e às evidências de modificações imunológicas, como um menor nível de proteína C reativa em idosos que possuíam telômeros maiores (Harris et al., 2012). Por fim, vale dizer que há dúvidas sobre a metodologia de medida telomérica de leucócito retirado do sangue periférico como sensível a modificações neuropsicológicas dependentes de estruturas do sistema nervoso central (Mather et al., 2010), o que é contraposto por dados que revelam as mudanças estruturais centrais identificadas em idosos que possuem este telômero encurtado (King et al., 2014).

Por fim, coube à segunda e última seção empírica contribuir com dados que nos permitissem responder *se a interação entre o polimorfismo Val66Met no gene do BDNF e a exposição ao estresse precoce se associa a declínio do desempenho da memória de mulheres idosas*. Nossa hipótese era que a variação Val66Met BDNF poderia ser mediadora, ampliando o impacto do estresse precoce na memória de idosos. Considera-se que é a interação gene X ambiente (GxA) a condição de risco para um pior desempenho da memória de mulheres idosas.

O polimorfismo Val66Met do BDNF foi escolhido por promover uma reduzida expressão do BDNF, o que se associa a alterações citotóxicas neuroendócrinas, como a desregulação e hiperativação de glicocorticóides como o cortisol. Ademais, o BDNF é de fundamental importância para a plasticidade cerebral ao estar envolvido na neurogênese e nos processos sinápticos (Tapia-Arancibia et al., 2004). Já existem evidências que demonstram que este gene associado à exposição ao estresse precoce pode afetar o desempenho da memória na vida adulta (Gatt et al., 2009; Savitz et al., 2007), no entanto, nenhum estudo até onde sabemos foi realizado com idosos sem transtorno psiquiátrico.

Nosso estudo confirmou que a interação entre o polimorfismo Val66Met do BDNF e a exposição ao estresse precoce será mediadora de prejuízo no desempenho de mulheres idosas em tarefas de memória tanto de curto como de longo prazo. No entanto, sugerimos que pessoas que não apresentaram o polimorfismo e sofreram estresse na infância também apresentaram prejuízos no desempenho da memória em ambas as tarefas, enquanto aquelas pessoas que apenas apresentam o alelo Met no gene do BDNF, mas não sofreram estresse

precoce apenas terão prejuízo nas tarefas de memória de longo prazo e no escore de retenção.

Nossos dados confirmam um efeito de interação GXA que reforça que pode haver uma maior vulnerabilidade mediada pela variação genética aos efeitos negativos neurobiológicos do estresse precoce o que pode explicar porque alguns indivíduos maltratados na infância apresentam prejuízos mnemônicos mais intensos que outros no envelhecimento (Gatt et al., 2009). Por outro lado, confirma-se aqui que o estresse precoce sozinho pode ser um fator de risco para um declínio no desempenho mnemônico de idosas.

Considera-se ainda que apenas na presença do polimorfismo Val66Met do *BDNF* parece influenciar o desempenho da memória de longo prazo de idosas. Este dado nos leva a pensar que é possível que diferentes percursos neurofuncionais sejam utilizados para o desempenho de cada uma dessas tarefas, sendo que o polimorfismo Val66Met possivelmente impacte aquele circuito que embasa a memória de longo prazo. Um estudo recente demonstrou que indivíduos Val homozigotos apresentam mais lesões na substância branca global e também apresentaram pior desempenho na tarefa de memória de curto prazo que heterozigotos e que os que possuíam o alelo Met, sugerindo uma possível vulnerabilização relacionada ao alelo Val à alterações estruturais da substância branca que parecem mediar o funcionamento da memória de curto prazo (Huang et al., 2014). Por outro lado, reduzido volume (Bueller et al., 2006; Laske et al., 2006) e modificações funcionais (Lim et al., 2014; Lim et al., 2013) em regiões hipocampais são associadas à presença do alelo Met no gene do *BDNF*, as quais são fortemente relacionadas ao funcionamento da memória de longo prazo (Buckner, 2004; Choy, de Visser, Nichols, & van den Buuse, 2008) e podem ser uma explicação para esta vulnerabilidade genética específica.

Assim, ambas as memórias (curto e longo prazo) serão impactadas pela interação GxA aqui estudada, no entanto, o estresse precoce terá um efeito mais difuso, afetando o funcionamento de ambas mesmo quando sozinho, enquanto o polimorfismo Val66Met do *BDNF* impactará principalmente a memória de longo

prazo quando sozinho, no entanto promoverá uma maior vulnerabilidade ao estresse precoce no referente à memória de curto prazo.

Esta tese, de forma geral, corrobora a tendência da literatura a compreender que o declínio no desempenho cognitivo de idosas pode ser acelerado por eventos estressores, inclusive por aqueles que ocorrem precocemente na vida. O efeito do estresse na infância será mediado por alterações em mecanismos neurobiológicos envolvendo funções neuroendócrinas e imunológicas que se associam com biomarcadores celulares do envelhecimento, como o encurtamento dos telômeros em células de leucócitos e modificações estruturais e funcionais no sistema nervoso central, no entanto, estes mecanismos não serão exclusivamente influenciados pelo fator aversivo ambiental infantil. Estudos aqui abordados sinalizam que ao longo do ciclo vital, hábitos de vida, ambientes afetivos e suporte social, manifestação de doenças crônicas e de transtornos psiquiátricos e a própria carga genética irão contribuir para a formação da denominada carga alostática (acúmulo de danos decorrentes de processos de adaptação a fatores estressores) (Danese & McEwen, 2012; McEwen, 2003), a qual pode ampliar, minimizar ou até reverter o desequilíbrio citotóxico impulsionado na infância (Asok et al., 2013; Carroll, Diez Roux, Fitzpatrick, & Seeman, 2013; E. Epel, 2012; E. S. Epel et al., 2004; J. Lin et al., 2012; G. E. Miller et al., 2011; Puterman et al., 2010; Shalev, Entinger, et al., 2013; Shammass, 2011).

No que tange às contribuições científicas deste estudo, os dados aqui identificados mostram-se de extrema importância uma vez que investigações que se preocupam em associar contextos sociais aversivos com repercussões biológicas e que se dedicam ao estudo da interação GxA aumentam a possibilidade de se confirmar os fatores de risco e de proteção para doenças e são extremamente úteis para construções de novas metodologias de intervenção seja farmacológicas ou não.

Em especial, outro importante mérito é que poucos estudos com este são realizados em países em desenvolvimento nos quais as condições sociais e econômicas desfavoráveis ampliam o risco para situações de violência e de maus-tratos desde a mais tenra infância.

Vale mencionar ainda a preocupação e cumprimento dos aspectos éticos que permearam cada etapa das pesquisas aqui desenvolvidas, a submissão e aprovação de específico comitê de ética (anexo), a solicitação de consentimento aos participantes e a capacitação dos pesquisadores envolvidos.

Ademais e sempre importante ressaltar que limitações metodológicas foram explicitadas em cada um dos referidos estudos. Não foi pretensão desta tese propor dados generalizáveis, mas sim, apresentar achados que contribuam para a construção de conhecimento sobre a temática e que sinalizem possíveis caminhos por onde as futuras pesquisas podem trilhar para evolução científica e social.

Por fim, ao refletir sobre o impacto social desta tese, concluímos que a inversão da pirâmide demográfica mundial e em especial dos países em desenvolvimento, traz consigo o desafio da promoção de qualidade aos anos agregados à vida. Portanto, estudos que se preocupem com o modo como estamos envelhecendo e que procurem esclarecer de que forma as condições ambientais ao longo da vida interferem no tempo que levaremos para manifestar doenças crônicas e para apresentar prejuízos funcionais e cognitivos, assim como na qualidade de velhice que teremos são de inestimável relevância. Especialmente, porque viver mais vale a pena quando se tem possibilidades de aproveitar a vida, o que em um nível mais básico nos remete a ter capacidade funcional suficiente para manutenção da autonomia e da independência nas atividades básicas da vida diária. Num nível mais complexo, considera-se a possibilidade de preservação da cognição de idosos pelo maior tempo vivido como um ganho individual, pela qualidade de vida agregada; um ganho social, pois teremos um cidadão pensante e participativo socialmente e em última instância, um ganho econômico para as famílias e para o próprio estado, tendo em vista as demandas financeiras e de supervisão constante de terceiros associadas à dependência funcional.

Referências

- Asok, A., Bernard, K., Roth, T. L., Rosen, J. B., & Dozier, M. (2013). Parental responsiveness moderates the association between early-life stress and reduced telomere length. *Dev Psychopathol*, *25*(3), 577-585. doi: 10.1017/S0954579413000011
- Babizhayev, M. A., Vishnyakova, K. S., & Yegorov, Y. E. (2014). Oxidative Damage Impact on Aging and Age-Related Diseases: Drug Targeting of Telomere Attrition and Dynamic Telomerase Activity Flirting with Imidazole-Containing Dipeptides. *Recent Pat Drug Deliv Formul*.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, *44*(1), 195-208. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.006
- Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry*, *59*(9), 812-815. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.022
- Carroll, J. E., Diez Roux, A. V., Fitzpatrick, A. L., & Seeman, T. (2013). Low social support is associated with shorter leukocyte telomere length in late life: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med*, *75*(2), 171-177. doi: 10.1097/PSY.0b013e31828233bf
- Choy, K. H., de Visser, Y., Nichols, N. R., & van den Buuse, M. (2008). Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. *Hippocampus*, *18*(7), 655-667. doi: 10.1002/hipo.20425
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*, *106*(1), 29-39. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.08.019
- Drury, S. S., Theall, K., Gleason, M. M., Smyke, A. T., De Vivo, I., Wong, J. Y., . . . Nelson, C. A. (2012). Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *Mol Psychiatry*, *17*(7), 719-727. doi: 10.1038/mp.2011.53
- Epel, E. (2012). How "reversible" is telomeric aging? *Cancer Prev Res (Phila)*, *5*(10), 1163-1168. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0370
- Epel, E. S. (2009). Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones (Athens)*, *8*(1), 7-22.
- Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(49), 17312-17315. doi: 10.1073/pnas.0407162101

- Fitzpatrick, A. L., Kronmal, R. A., Gardner, J. P., Psaty, B. M., Jenny, N. S., Tracy, R. P., . . . Aviv, A. (2007). Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*, *165*(1), 14-21. doi: 10.1093/aje/kwj346
- Fitzpatrick, A. L., Kronmal, R. A., Kimura, M., Gardner, J. P., Psaty, B. M., Jenny, N. S., . . . Aviv, A. (2011). Leukocyte telomere length and mortality in the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *66*(4), 421-429. doi: 10.1093/gerona/glq224
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., . . . Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*, *14*(7), 681-695. doi: 10.1038/mp.2008.143
- Glass, D., Parts, L., Knowles, D., Aviv, A., & Spector, T. D. (2010). No correlation between childhood maltreatment and telomere length. *Biol Psychiatry*, *68*(6), e21-22; author reply e23-24. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.02.026
- Gould, F., Clarke, J., Heim, C., Harvey, P. D., Majer, M., & Nemeroff, C. B. (2012). The effects of child abuse and neglect on cognitive functioning in adulthood. *J Psychiatr Res*, *46*(4), 500-506. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.005
- Harris, S. E., Deary, I. J., MacIntyre, A., Lamb, K. J., Radhakrishnan, K., Starr, J. M., . . . Shiels, P. G. (2006). The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people. *Neurosci Lett*, *406*(3), 260-264. doi: 10.1016/j.neulet.2006.07.055
- Harris, S. E., Martin-Ruiz, C., von Zglinicki, T., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2012). Telomere length and aging biomarkers in 70-year-olds: the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiol Aging*, *33*(7), 1486.e1483-1488. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.013
- Huang, C. C., Liu, M. E., Chou, K. H., Yang, A. C., Hung, C. C., Hong, C. J., . . . Lin, C. P. (2014). Effect of BDNF Val66Met polymorphism on regional white matter hyperintensities and cognitive function in elderly males without dementia. *Psychoneuroendocrinology*, *39*, 94-103. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.027
- Jiang, X., Ma, H., Wang, Y., & Liu, Y. (2013). Early life factors and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, *2013*, 485082. doi: 10.1155/2013/485082
- Jodczyk, S., Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Pearson, J. F., & Kennedy, M. A. (2014). No association between mean telomere length and life stress observed in a 30 year birth cohort. *PLoS One*, *9*(5), e97102. doi: 10.1371/journal.pone.0097102
- King, K. S., Kozlitina, J., Rosenberg, R. N., Peshock, R. M., McColl, R. W., & Garcia, C. K. (2014). Effect of Leukocyte Telomere Length on Total and Regional Brain Volumes in a Large Population-Based Cohort. *JAMA Neurol*. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1926

- Kljajevic, V. (2011). From cell to cognition: can changes in telomere length indicate patterns of cognitive aging? *Clin Sci (Lond)*, *121*(7), 313-314. doi: 10.1042/CS20110227
- Laske, C., Stransky, E., Leyhe, T., Eschweiler, G. W., Wittorf, A., Richartz, E., . . . Schott, K. (2006). Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, *113*(9), 1217-1224. doi: 10.1007/s00702-005-0397-y
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., . . . Group, A. R. (2014). Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer's disease: a preliminary study. *PLoS One*, *9*(1), e86498. doi: 10.1371/journal.pone.0086498
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., . . . Australian Imaging, B. o. a. L. A. R. G. (2013). BDNF Val66Met, A β amyloid, and cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *34*(11), 2457-2464. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.006
- Lin, J., Epel, E., & Blackburn, E. (2012). Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutat Res*, *730*(1-2), 85-89. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.003
- Ma, S. L., Lau, E. S., Suen, E. W., Lam, L. C., Leung, P. C., Woo, J., & Tang, N. L. (2013). Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders. *Age Ageing*, *42*(4), 450-455. doi: 10.1093/ageing/aff036
- Mather, K. A., Jorm, A. F., Anstey, K. J., Milburn, P. J., Easteal, S., & Christensen, H. (2010). Cognitive performance and leukocyte telomere length in two narrow age-range cohorts: a population study. *BMC Geriatr*, *10*, 62. doi: 10.1186/1471-2318-10-62
- McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2011). The impact of childhood maltreatment: a review of neurobiological and genetic factors. *Front Psychiatry*, *2*, 48. doi: 10.3389/fpsy.2011.00048
- McEwen, B. S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, *9*(3), 149-154. doi: 10.1002/mrdd.10074
- Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull*, *137*(6), 959-997. doi: 10.1037/a0024768
- Mitchell, C., Hobcraft, J., McLanahan, S. S., Siegel, S. R., Berg, A., Brooks-Gunn, J., . . . Notterman, D. (2014). Social disadvantage, genetic sensitivity, and children's telomere length. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(16), 5944-5949. doi: 10.1073/pnas.1404293111

- Piazza, J. R., Almeida, D. M., Dmitrieva, N. O., & Klein, L. C. (2010). Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *65*(5), 513-525. doi: 10.1093/geronb/gbq049
- Price, L. H., Kao, H. T., Burgers, D. E., Carpenter, L. L., & Tyrka, A. R. (2013). Telomeres and early-life stress: an overview. *Biol Psychiatry*, *73*(1), 15-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.025
- Puterman, E., Lin, J., Blackburn, E., O'Donovan, A., Adler, N., & Epel, E. (2010). The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One*, *5*(5), e10837. doi: 10.1371/journal.pone.0010837
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. (2007). Genotype and childhood sexual trauma moderate neurocognitive performance: a possible role for brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E variants. *Biol Psychiatry*, *62*(5), 391-399. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.10.017
- Savolainen, K., Eriksson, J. G., Kananen, L., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Heinonen, K., & Räikkönen, K. (2014). Associations between early life stress, self-reported traumatic experiences across the lifespan and leukocyte telomere length in elderly adults. *Biol Psychol*, *97*, 35-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.02.002
- Shalev, I. (2012). Early life stress and telomere length: investigating the connection and possible mechanisms: a critical survey of the evidence base, research methodology and basic biology. *Bioessays*, *34*(11), 943-952. doi: 10.1002/bies.201200084
- Shalev, I., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Wolkowitz, O. M., Puterman, E., Lin, J., & Epel, E. S. (2013). Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1835-1842. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.010
- Shalev, I., Moffitt, T. E., Sugden, K., Williams, B., Houts, R. M., Danese, A., . . . Caspi, A. (2013). Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry*, *18*(5), 576-581. doi: 10.1038/mp.2012.32
- Shammas, M. A. (2011). Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *14*(1), 28-34. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1
- Simon, N. M., Smoller, J. W., McNamara, K. L., Maser, R. S., Zalta, A. K., Pollack, M. H., . . . Wong, K. K. (2006). Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry*, *60*(5), 432-435. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.004
- Tapia-Arancibia, L., Rage, F., Givalois, L., & Arancibia, S. (2004). Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*, *25*(2), 77-107. doi: 10.1016/j.yfrne.2004.04.001
- Tzanetakou, I. P., Nzietchueng, R., Perrea, D. N., & Benetos, A. (2013). Telomeres and their Role in Aging and Longevity. *Curr Vasc Pharmacol*.

- Valdes, A. M., Deary, I. J., Gardner, J., Kimura, M., Lu, X., Spector, T. D., . . . Cherkas, L. F. (2010). Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women. *Neurobiol Aging*, *31*(6), 986-992. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.012
- Zekry, D., Herrmann, F. R., Irminger-Finger, I., Graf, C., Genet, C., Vitale, A. M., . . . Krause, K. H. (2010). Telomere length and ApoE polymorphism in mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia. *J Neurol Sci*, *299*(1-2), 108-111. doi: 10.1016/j.jns.2010.07.019
- Zhang, L., Hu, X. Z., Li, X., Li, H., Smerin, S., Russell, D., & Ursano, R. J. (2014). Telomere length - a cellular aging marker for depression and Post-traumatic Stress Disorder. *Med Hypotheses*, *83*(2), 182-185. doi: 10.1016/j.mehy.2014.04.033
- Zhang, W., Hui, R., & Yang, S. (2014). Telomeres, cardiovascular aging, and potential intervention for cellular senescence. *Sci China Life Sci*, *57*(8), 858-862. doi: 10.1007/s11427-014-4700-8

ANEXO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP-PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da Interação Gene-Ambiente em Idosas com História de Maus-Tratos na Infância: Implicações na Cognição, Sintomas Depressivos e Atividade Telomérica

Pesquisador: Rodrigo Grassi de Oliveira

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 01764012.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 241.863

Data da Relatoria: 09/04/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa intitulado "Estudo da Interação Gene-Ambiente em Idosas com História de Maus-Tratos na Infância: Implicações na Cognição, Sintomas Depressivos e Atividade Telomérica" é do tipo transversal com a participação de 400 Idosas.

Objetivo da Pesquisa:

- Investigar a interação entre o polimorfismo BDNF Val66Met e história de maus tratos na infância em relação à gravidade de sintomas depressivos em Idosas;
- Investigar a interação do BDNF Val66Met e história de maus tratos na infância em relação ao desempenho cognitivo de Idosas;
- Investigar o impacto da interação do Gene APOE4 e história de maus tratos na infância em relação à gravidade de sintomas depressivos em Idosas;
- Investigar o impacto da interação do Gene da APOE4 e história de maus tratos na infância no desempenho cognitivo de Idosas;
- Investigar o impacto da interação do polimorfismo 5-HTTLPR e história de maus tratos na infância em relação à gravidade de sintomas depressivos em Idosas;
- Investigar o impacto da interação do polimorfismo 5-HTTLPR e história de maus tratos na

Endereço: Av. Ipiranga, 6681
Bairro: CEP: 90.619-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)320-3345 **Fax:** (51)320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Infância e desempenho cognitivo de Idosas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos físicos e psicológicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem particularidades.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as solicitações deste CEP foram atendidas.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer de acordo com a reunião do colegiado.

PORTO ALEGRE, 10 de Abril de 2013

Assinador por:
Rodoifo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço:	Av. Ipiranga, 6681		CEP:	90.619-000	
Bairro:					
UF:	RS	Município:	PORTO ALEGRE		
Telefone:	(51)320-3345	Fax:	(51)320-3345	E-mail:	cep@pucrs.br