

# O PAPEL DO FKBP51 NA DISFUNÇÃO DO EIXO HPA EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E SEUS FAMILIARES

Adam Fijtman

INCT for Translational Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

**Introdução:** evidências sugerem que alguns pacientes com Transtorno de Humor Bipolar (THB) tipo I podem apresentar uma característica progressiva que os torna menos responsivos a medicações e menos resilientes ao estresse ao longo do tempo. Suspeita-se que um dos responsáveis por essa alteração seja a proteína de ligação ao FK506 de 51kDa (FKBP51), um modulador negativo do receptor de glicocorticóide (GR).

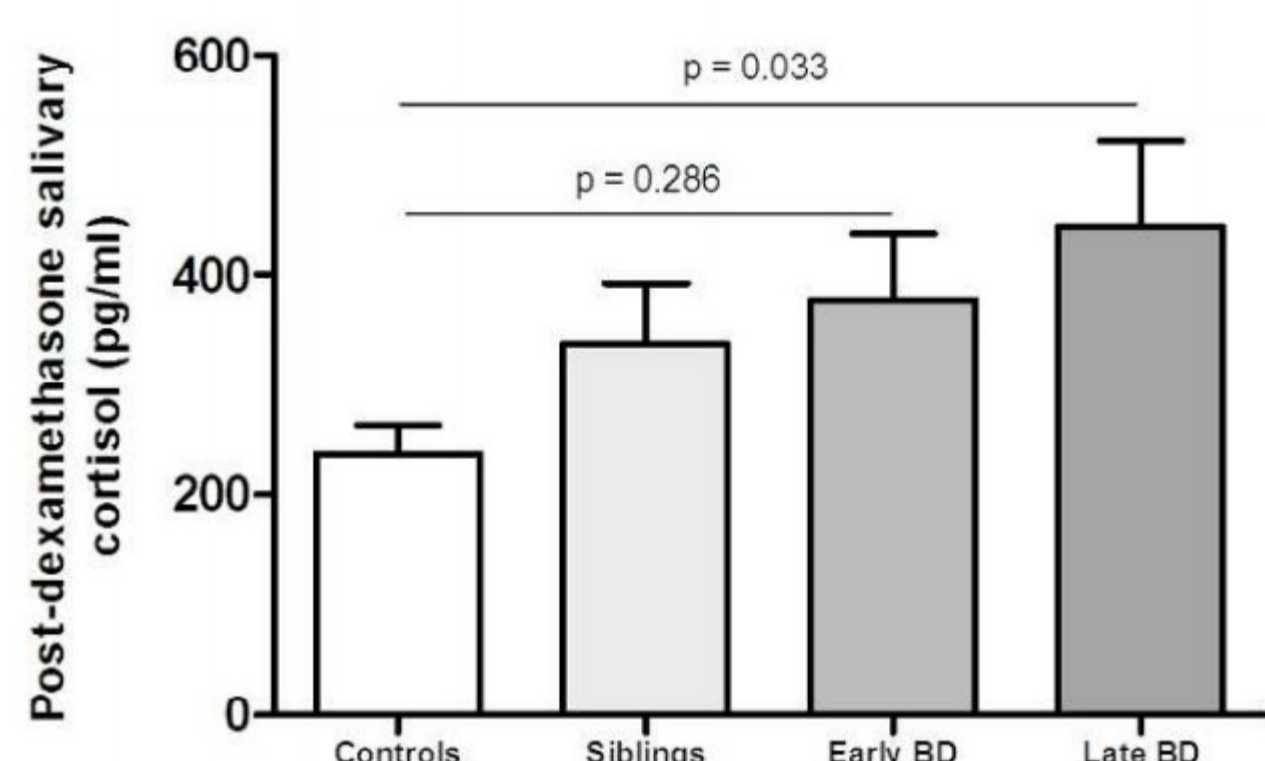
**Objetivo:** avaliar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e parâmetros moleculares relacionados à proteína de ligação ao FKBP51 em pacientes com THB nos estágios iniciais e tardios da doença, assim como em seus familiares de primeiro grau.

## Métodos:

- **Indivíduos recrutados** – 24 pacientes THB tipo 1 (10 em estágio inicial, 14 em estágio final) + 18 familiares de primeiro grau (irmãos) + 26 controles saudáveis. Grupos foram pareados por sexo e idade.
- **Coleta de saliva** – às 8h durante dois dias. Às 23h do primeiro dia, foi administrada 1,0mg de dexametasona.
- **Análises laboratoriais:** cortisol salivar, ACTH plasmático, além de responsividade do GR, níveis de FKBP51 e a metilação do gene *FKBP5* (em células mononucleares do sangue periférico).

**Resultados:** houve supressão dos níveis de cortisol em todos os grupos, sem diferença significativa dos níveis basais entre eles.

▪ Os níveis de cortisol pós-dexametasona foram significativamente maiores em pacientes quando comparados com controles ( $p=0,015$ ), particularmente em pacientes em estágio tardio ( $p=0,033$ ; Figura 1).

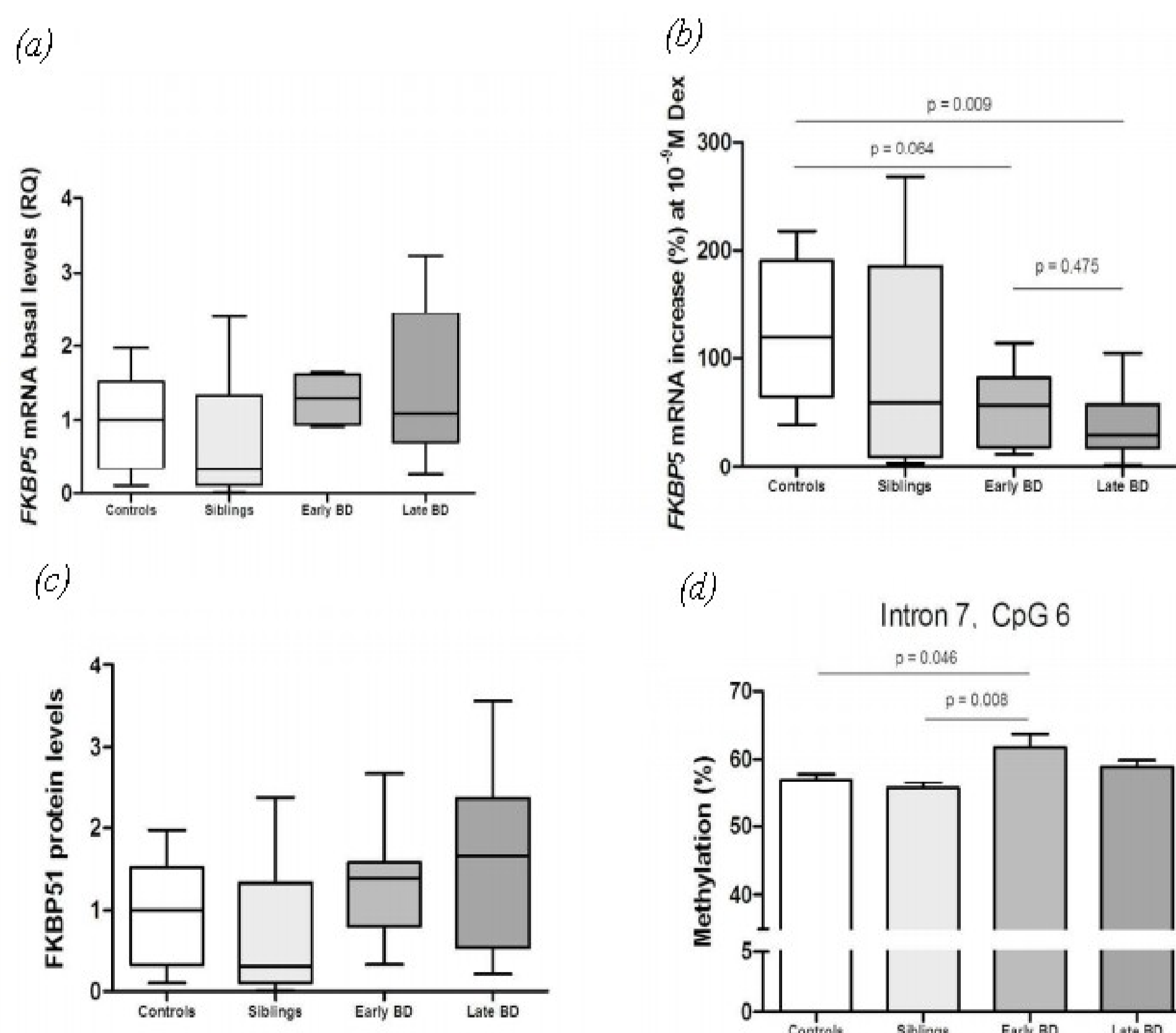


**Figura 1:** Níveis de cortisol salivar pós-dexametasona em controles, familiares e pacientes com THB tipo 1 em estágio inicial e tardio.

- Não foram encontradas diferenças em relação aos familiares ou nos pacientes em estágios iniciais da doença.
- Não foram identificadas diferenças nos níveis plasmáticos de ACTH.

**Conclusões:** nossos resultados sugerem que pacientes com THB, particularmente aqueles no estágio tardio da doença, apresentam um déficit na alça de retroalimentação negativa do eixo HPA associado a uma hiporresponsividade do GR. Essa hiporresponsividade pode estar associada aos altos níveis basais de FKBP51 e ao aumento na metilação do gene *FKBP5* detectado nos pacientes.

- Pacientes apresentaram hiporresponsividade do GR em comparação aos controles ( $p=0,008$ ), assim como níveis proteicos aumentados de FKBP51 ( $p=0,012$ ) e metilação intrônica no gene *FKBP5* em dois dinucleotídeos CpG ( $p=0,007$  e  $p=0,04$  nos íntrons 7 e 2, respectivamente; Figura 2).



**Figura 2:** (a) Níveis basais de RNAm de *FKBP5*; (b) Porcentagem de aumento de RNAm de *FKBP5* pós-dexametasona *ex vivo*; (c) Níveis proteicos de FKBP51, (d) Porcentagem de metilação do íntron 7 (CpG 6) no gene *FKBP5* – em controles, familiares e pacientes THB tipo 1 em estágio inicial e tardio.