



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	O papel do FKBP51 na disfunção do eixo HPA em pacientes com Transtorno Bipolar e seus familiares
Autor	ADAM FIJTMAN
Orientador	MARCIA KAUER SANT ANNA

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 a estresse ao longo do tempo. Desse modo, esse estudo tem o objetivo de avaliar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e parâmetros moleculares relacionados à proteína de ligação ao FK506 de 51kDa (FKBP51), um modulador negativo do receptor de glicocorticóide (GR), em pacientes com THB nos estágios iniciais e tardios da doença, assim como em seus familiares de primeiro grau. **Métodos:** vinte e quatro pacientes eutímicos com THB tipo I foram recrutados e divididos nos seguintes grupos de acordo com o estágio da doença: estágio inicial (n=10) e estágio final (n=14). Além disso, 18 parentes de primeiro grau (irmãos) pareados por sexo e idade e 26 controles saudáveis foram também recrutados. Participantes foram submetidos a um teste de supressão com dexametasona, coletando saliva às 8h durante um intervalo de dois dias, antes e depois da administração de 1,0 mg de dexametasona às 23h no primeiro dia. Níveis de cortisol salivar e de ACTH plasmático foram medidos para caracterizar a atividade do eixo HPA. Ainda, a responsividade do GR, níveis de FKBP51 e a metilação do gene *FKBP5* foram analisados em células mononucleares de sangue periférico. **Resultados:** todos os grupos suprimiram significativamente os níveis de cortisol, não havendo diferença nos níveis basais entre os grupos. Entretanto, 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). 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. Pacientes ainda apresentaram uma 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). **Conclusão:** 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* detectadas nos pacientes.