

1323

O PAPEL DO FKBP51 NA DISFUNÇÃO DO EIXO HPA EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E SEUS FAMILIARES
Adam Fijtman, Gabriel R. Fries, Mirela P. Vasconcelos-Moreno, Carolina Gubert, Bárbara T. M. Q. dos Santos, Pamela Ferrari, André L. S. T. da Rosa, Flávio Kapczinski, Theo Rein, Márcia Kauer-Sant'Anna. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

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. 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 THB nos estágios iniciais e tardios da doença, assim como em seus familiares. Métodos: 24 pacientes eutímicos THB foram recrutados e divididos nos seguintes grupos conforme o estágio da doença: estágio inicial (n=10), estágio final (n=14). Além disso, 18 parentes de primeiro grau (irmãos) pareados por sexo e idade e 26 controles saudáveis foram recrutados. Participantes foram submetidos a 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 naqueles em estágio tardio ($p=0,033$). Não se encontrou diferença em relação aos familiares ou nos pacientes em estágios iniciais. 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 protéicos 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 THB, particularmente no estágio tardio, apresentam um déficit na alça de retroalimentação negativa do eixo HPA associado a um hiporresponsividade do GR. Podemos associar essa hiporresponsividade aos altos níveis basais de FKBP51 e ao aumento na metilação do gene FKBP5 detectadas nos pacientes. Palavra-chave: transtorno bipolar; eixo HPA; FKBP51. Projeto 12-0102