

# Avaliação da resposta ao estresse do retículo endoplasmático em pacientes com transtorno de humor bipolar

Emily Galvão da Silva<sup>1,6</sup>, Bianca Pfaffenseller<sup>1,2,3</sup>, Bianca Wollenhaupt de Aguiar<sup>1,2</sup>, Gabriel Rodrigo Fries<sup>1,2</sup>, Gabriela Delevati Colpo<sup>1,2</sup>, Renan Kubiachi Burque<sup>1,2</sup>, Giovana Bristot<sup>1,2</sup>, Pâmela Ferrari<sup>1,2</sup>, Keila Mendes Ceresér<sup>1,2</sup>, Fábio Klamt<sup>1,3,4</sup>, Flávio Kapczinski<sup>1,2,5</sup>, Marcello Mascarenhas<sup>6</sup>

<sup>1</sup>INCT – Medicina Translacional, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS); <sup>2</sup>Laboratório de Psiquiatria Molecular, HCPA, Porto Alegre, RS; <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica, Laboratório 24, UFRGS, Porto Alegre, RS; <sup>4</sup>Rede Gaúcha de Estresse Oxidativo e Sinalização Celular, RS; <sup>5</sup>Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, UFRGS, Porto Alegre, RS; <sup>6</sup>Rede Metodista de Educação do Sul - IPA

## Introdução

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica crônica, grave e altamente incapacitante, que tem sido relacionada a várias alterações celulares, como uma resposta prejudicada ao estresse do retículo endoplasmático (RE).

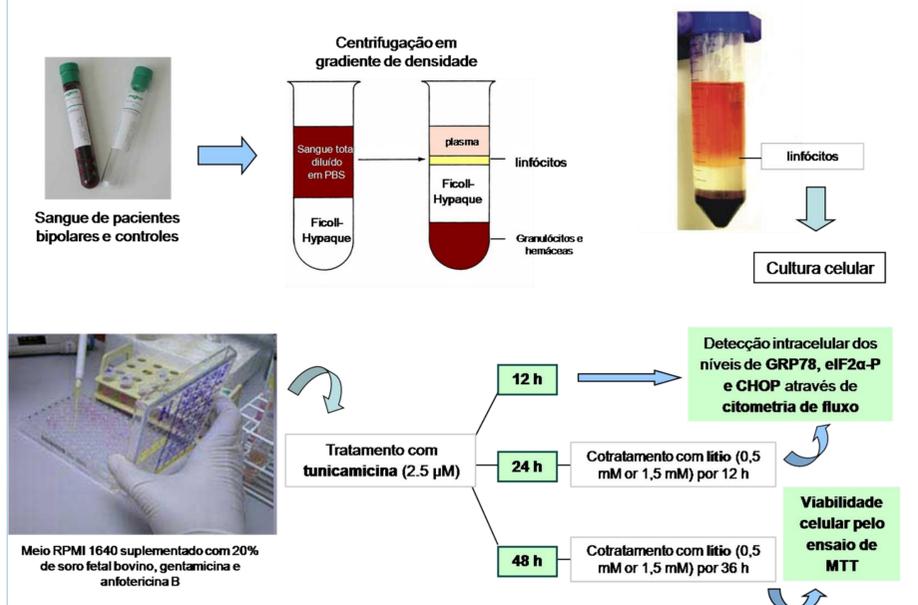
## Objetivo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta ao estresse do RE (*Unfolded Protein Response* - UPR) e a morte celular induzida por este processo celular em linfócitos de pacientes com THB e indivíduos saudáveis.

## Materiais e Métodos

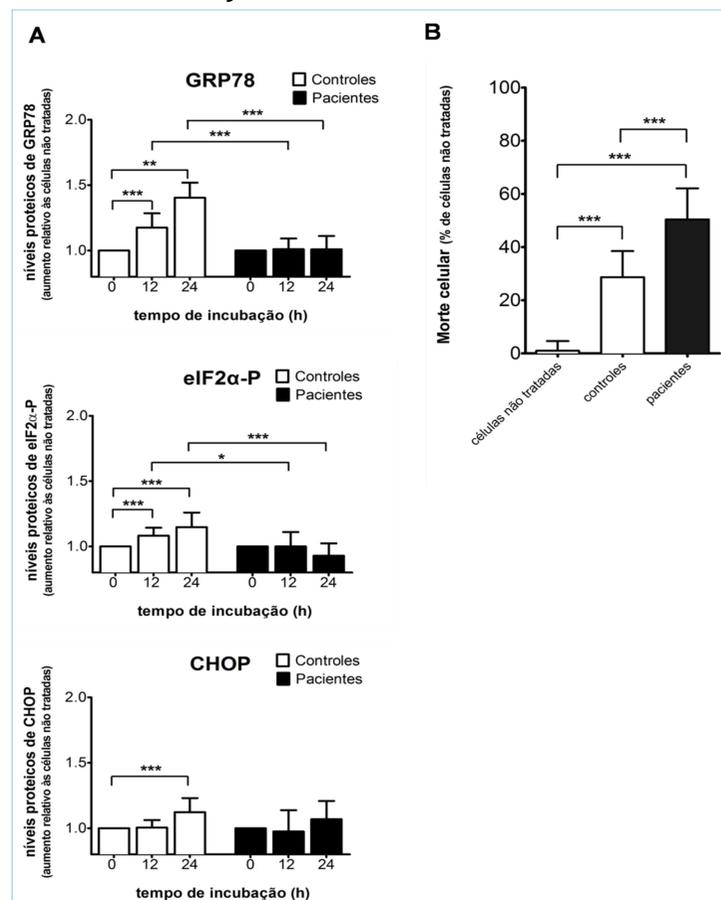
Cultura primária de linfócitos de 30 pacientes bipolares e 32 controles pareados por sexo e idade foi tratada com tunicamicina, um indutor do estresse do RE, por 12 h ou 24 h, com o objetivo de mensurar os níveis de proteínas relacionadas à UPR, como a GRP78, eIF2 $\alpha$ -P e CHOP, que são marcadores da resposta a esse estresse celular. Além disso, as células foram tratadas com tunicamicina por 48 h com o objetivo de avaliar a morte celular induzida pelo estresse do RE.

### ➤ Coleta da amostra, extração de linfócitos e cultura celular



## Resultados

No grupo controle, observamos a indução de GRP78 e eIF2 $\alpha$ -P pela tunicamicina após 12 h e 24 h, e de CHOP após 24 h. O aumento induzido por tunicamicina dos níveis de proteínas relacionadas com a UPR não foi encontrado no grupo de pacientes. A morte celular induzida por tunicamicina estava aumentada nos pacientes bipolares em relação aos controles.



**(A) Níveis proteicos de GRP78, eIF2 $\alpha$ -P e CHOP.** Dados expressos como mediana e intervalo interquartil. Teste de Wilcoxon e ANOVA de Friedman para amostras relacionadas. Teste de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes.

**(B) Morte celular induzida pelo estresse do RE.** Dados expressos como média  $\pm$  DP. ANOVA para medidas repetidas para amostras relacionadas e teste t independente para as demais.

Valores de P menores que 0.05 indicam significância estatística. \* P < 0.05 or 0.01; \*\* P < 0.001; \*\*\* P < 0.0001.

## Conclusão

Este estudo em cultura primária de linfócitos de pacientes bipolares corrobora com resultados anteriores sobre a disfunção na resposta ao estresse do RE no THB. Essa disfunção no RE pode estar associada com a diminuição da resiliência celular nos pacientes, contribuindo para elucidar a fisiopatologia do transtorno.