

# Alteração de *Heat Shock Proteins* durante o episódio agudo: o envolvimento de DAMPs no transtorno bipolar

Maurício Barth<sup>1,2</sup>, Flávio Kapczinski<sup>1,3</sup>

1 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Psiquiatria Molecular. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina;

2 Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa do Transtorno de Humor Bipolar.

## Introdução

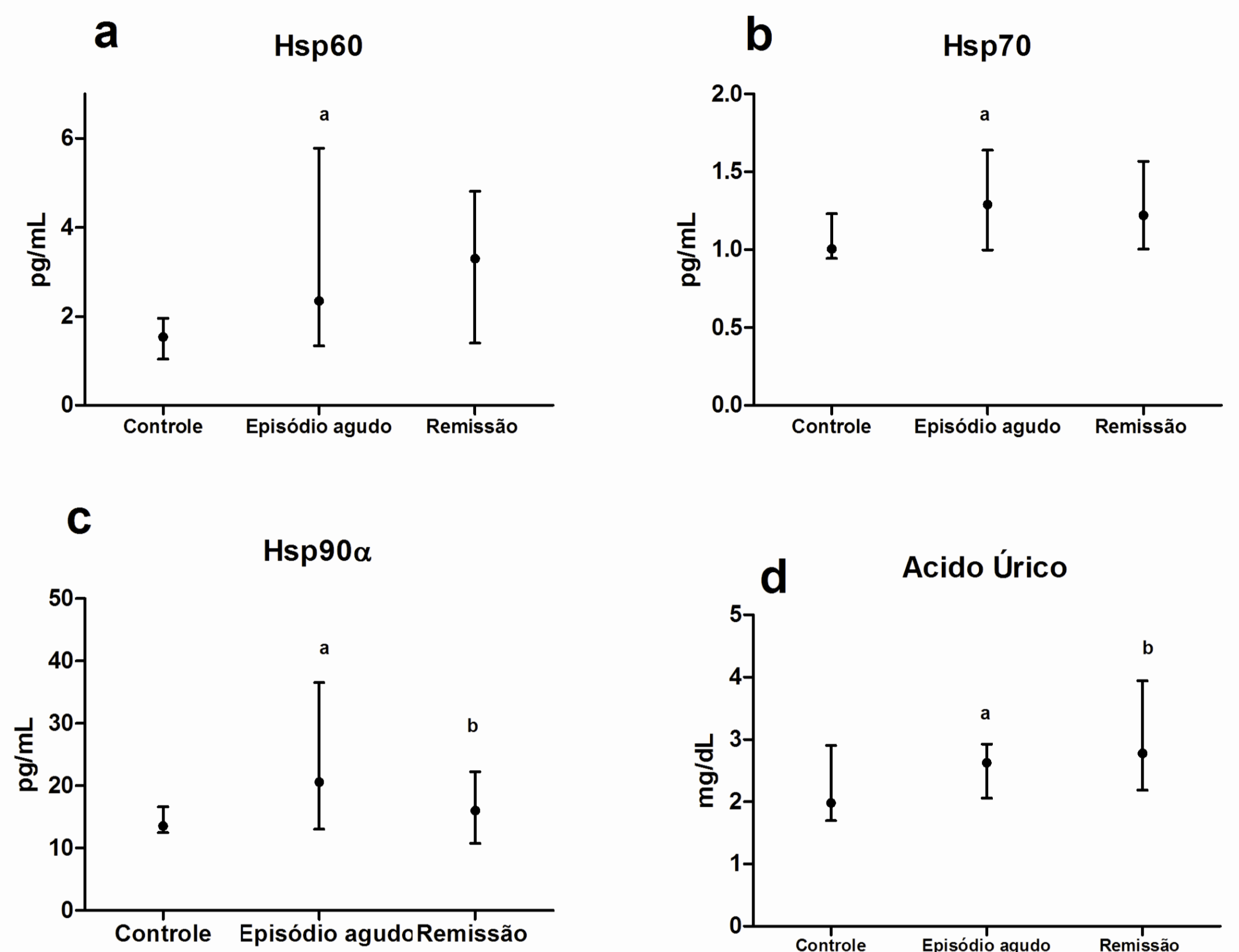
O transtorno bipolar (TB) é caracterizado por uma ciclagem entre episódios de depressão e mania intercalados por fases eutímicas. Estudos indicam que o número de ciclagens entre um episódio e outro, principalmente em casos de um episódio agudo de mania, pode estar correlacionado com a gravidade do transtorno, incluindo déficit cognitivo, progressão do desenvolvimento anormal de neurônios, morte celular e mais do que isso, a piora na resposta a tratamentos. Acredita-se que a toxicidade sistêmica possa ser causada pelo aumento dos níveis de morte celular, o que levaria à liberação dos fatores pró-inflamatórios - chamados de padrão molecular associado ao perigo ou DAMPs - em resposta a estresse, morte ou dano celular, levando a ativação de resposta imune inata e de processos pró-inflamatórios que culminam na toxicidade sistêmica observada durante episódios agudos de humor.

## Objetivos

Avaliar como os níveis séricos de DAMPs se comportam durante episódio agudo de mania e após remissão dos sintomas

## Metodologia

Foram selecionados 20 controles saudáveis e 20 pacientes com diagnóstico de THB durante um episódio agudo de mania. Os critérios de inclusão dos pacientes incluía o diagnóstico e estarem em episódio agudo e sem o uso de tratamento nas últimas duas semanas. As coletas de sangue foram feitas no início do estudo e no momento que os pacientes entravam em remissão dos sintomas (HAM-D e YMRS <7). Para a dosagem de DAMPs (Hsp60, Hsp90 $\alpha$ , Hsp70, citocromo C, ácido úrico e IL-1 $\alpha$ ) em soro, foi usado o método ELISA-sanduíche ou outro método colorimétrico disponível comercialmente. Esse projeto encontra-se aprovado no comitê de ética sob os números 07-455 e 07-456.



**Figura 1. Marcadores biológicos de remissão clínica em TB.**

Níveis de a) Hsp 60 e b) Hsp 70 estão aumentados em pacientes com TB durante os episódios agudos quando comparados aos controles. c) Níveis de Hsp90 $\alpha$  voltam a ser iguais aos controles após a remissão dos sintomas dos pacientes. d) Níveis de ácido úrico aumentam com o tratamento dos pacientes.

a – significativamente diferente quando comparado aos controles.

b - significativamente diferente quando comparado aos pacientes em estado agudo de humor.

## Resultados

Observamos que os pacientes com TB diferem dos controles durante o episódio agudo principalmente nos níveis de Hsps (HSP70  $p=0,049$ ; HSP60  $p=0,028$ ; HSP90 $\alpha$   $p=0,013$ ). Durante a remissão dos sintomas, os níveis de Hsp90 $\alpha$  ( $p=0,02$ ) e ácido úrico ( $p=0,012$ ) foram significativamente diferentes quando comparados com os mesmos pacientes em episódios agudos.

## Conclusões

O aumento de DAMPs pode induzir desequilíbrio imune; essas mudanças parecem melhorar com a remissão, indicando que importantes mecanismos biológicos podem estar envolvidos na melhora de sintomas em pacientes depois do tratamento.