

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Letícia Lobato Souza**

**FKBP5: POLIMORFISMOS, VARIAÇÕES EPIGENÉTICAS  
ASSOCIADAS À TRAUMAS NA INFÂNCIA E PREDISPOSIÇÃO AO  
DESENVOLVIMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS  
RELACIONADOS AO ESTRESSE**

**São Paulo**

**2018**

**Letícia Lobato Souza – RA: SPGR003630**

**FKBP5: POLIMORFISMOS, VARIAÇÕES EPIGENÉTICAS  
ASSOCIADAS À TRAUMAS NA INFÂNCIA E PREDISPOSIÇÃO AO  
DESENVOLVIMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS  
RELACIONADOS AO ESTRESSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Fábio Mitsuo Lima, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2018**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Souza, Leticia Lobato

FKBP5: polimorfismos, variações epigenéticas associadas á traumas na infância e predisposição ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse / Leticia Lobato Souza. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.

57 p.

Orientação de Fábio Mitsuo Lima

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2018.

1. Epigenômica 2. Polimorfismo genética 3. Proteínas de ligação a tacrolimo 4. Transtornos do humor 5. Transtornos mentais I. Lima, Fábio Mitsuo II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 575.1

**Letícia Lobato Souza**

**FKBP5: POLIMORFISMOS, VARIAÇÕES EPIGENÉTICAS  
ASSOCIADAS À TRAUMAS NA INFÂNCIA E PREDISPOSIÇÃO AO  
DESENVOLVIMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS  
RELACIONADOS AO ESTRESSE**

São Paulo, 29 de outubro de 2018

---

Professor Orientador – Prof. Dr. Fábio Mitsuo Lima

---

Professor Examinador – Profa. Dra. Marjorie Mendes Marini

## **Agradecimentos**

Dentre todas as pessoas que estiveram presentes e contribuíram de algum modo para a existência deste trabalho, gostaria de agradecer especialmente a três delas.

Deixo aqui minha imensurável gratidão ao doutor Fabio Mitsuo Lima, um excepcional profissional, por tamanha paciência e compromisso. Agradeço pela confiança e credibilidade no tema. É com grande orgulho que sou sua orientanda, tiete do time da Biomol!

Deixo aqui também, o meu mais sincero: Obrigada! E este, é dirigido aos meus pais, que indiretamente foram os responsáveis pela existência deste trabalho, uma vez que sacrificaram uma conquista importantíssima, a qual haviam levado anos para conseguir, para que eu pudesse parar de trabalhar nesta última etapa e me dedicar aos estudos. Obrigada mãe, por ter apoiado a ideia, e obrigada pai, por vender o seu carro e se dispor ao transporte público para que eu tenha um diploma. Espero te recompensar com coisas que irão muito além de um automóvel. Amo imensuravelmente vocês.

SOUZA, Letícia Lobato. **FKBP5**: polimorfismos, variações epigenéticas associadas à traumas na infância e predisposição ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse. 2018. 57f. (Bacharel no curso de Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

O polimorfismo de ID rs1360780 presente no gene FKBP5 tem sido amplamente correlacionado a situações de traumas sofridos por indivíduos durante a infância, e ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos. A proteína codificada por este gene é responsável pelo enovelamento ou dobramento de proteínas relacionadas aos receptores de glicocorticóides, e de forma indireta regula a afinidade dos mesmos pelo seu ligante, tendo um importante papel na sinalização intracelular dos hormônios esteroidais e na manutenção da homeostase do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Em uma associação do polimorfismo citado acima com fatores relacionados ao ambiente (trauma durante a infância), alterações epigenéticas são desencadeadas, onde os padrões de metilação do DNA, especificamente no íntron 7 são alterados, caracterizados por uma desmetilação. Tal alteração epigenética leva a uma resposta transcricional do gene FKBP5 ainda maior à ativação do receptor de glicocorticóides. Em situação de superexpressão, a proteína FKBP51 aumenta ainda mais o circuito de feedback negativo ultracurto existente entre o gene FKBP5 e o receptor de glicocorticóides, levando à uma resistência do mesmo e conseqüente hipercortisolemia e desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Tais alterações resultam em um maior risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e transtorno de estresse pós-traumático. Proposto por diversos estudos e revisado neste trabalho, este seria um mecanismo epigenético que correlaciona os efeitos combinados da exposição ambiental no início da vida (traumas durante a infância) e um polimorfismo genético, sobre o risco de desenvolver distúrbios psiquiátricos relacionados a situações de trauma durante a infância.

**Palavras-chave:** 1. Epigenômica 2. Polimorfismo genética 3. Proteínas de ligação a tacrolimo 4. Transtornos do humor 5. Transtornos mentais.

SOUZA, Letícia Lobato. **FKBP5**: polymorphisms, epigenetic variations associated with childhood traumas and predisposition to the development of psychiatric disorders related to stress. 2018. 57f. (Bachelor in Biomedicine) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

The ID polymorphism rs1360780, present in the FKBP5 gene has been widely correlated to trauma situations suffered by individuals during childhood and to the development of psychiatric disorders. Protein encoded by this gene is responsible for the folding of proteins related to glucocorticoid receptors, and indirectly regulates their affinity for their ligand, having an important role in the intracellular signaling of steroid hormones and the maintenance of axonal homeostasis Hypothalamus-Hypophysis-Adrenal. In an association of the polymorphism cited above with environmental factors (trauma during childhood), epigenetic changes are triggered, where DNA methylation patterns, specifically in intron 7 are altered, characterized by demethylation. Such epigenetic change leads to an even greater transcriptional response of the FKBP5 gene to glucocorticoid receptor activation. In a situation of overexpression, the FKBP51 protein further enhances the ultrashort negative feedback circuit between the FKBP5 gene and the glucocorticoid receptor, leading to its resistance and consequent hypercortisolemia and dysregulation of the Hypothalamic-Hypophysis-Adrenal axis. Such changes result in a higher risk of developing psychiatric disorders, including depression and post-traumatic stress disorder. Proposed by several studies and reviewed in this paper, this would be an epigenetic mechanism that correlates the combined effects of early environmental exposure (traumas during childhood) and a genetic polymorphism on the risk of developing psychiatric disorders related to trauma situations during the childhood.

**Keywords:** 1. Epigenomics 2. Genetic polymorphism 3. Tacrolimus binding proteins 4. Mood disorders 5. Mental disorders.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da molécula de DNA.....	16
Figura 2 - Representação esquemática do genoma humano organizado nos 23 pares de cromossomos .....	17
Figura 3 - Representação do cromossomo 6 humano bem como de suas bandas...	19
Figura 4 - Representação esquemática da sinalização intracelular disparada através da difusão de glicocorticóides pela membrana plasmática, em específico o cortisol	23
Figura 5 - Representação esquemática do eixo HPA.....	24
Figura 6 - Representação esquemática da ativação do receptor de glicocorticoide (RG) .....	25
Figura 7 - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal .....	27
Figura 8 - Representação esquemática da anatomia da glândula adrenal .....	29
Figura 9 - Representação esquemática da síntese de cortisol a partir da molécula de colesterol.....	30
Figura 10 - Sintomas da depressão .....	33
Figura 11 - Representação esquemática dos polimorfismos de nucleotídeo único do gene FKBP5 e sua relação com os distúrbios psiquiátricos .....	35
Figura 12 - Representação e localização do polimorfismo de nucleotídeo único rs1360780 .....	36
Figura 13 - Representação Esquemática do polimorfismo rs1360780 .....	38
Figura 14 - Gráfico da relação dos indivíduos portadores dos alelos de risco e alelos protetores que já passaram por algum sintoma ou crise do Transtorno de Estresse Pós-Traumático .....	39
Figura 15 - Relação entre indivíduos portadores dos alelos de risco e alelos protetores que já passaram por algum sintoma ou crise de depressão maior e algum período de suas vidas .....	40
Figura 16 - Representação gráfica de como o SNP e o estresse regulam a expressão do FKBP5 por meio do envelhecimento.....	44

## Lista de Siglas e Abreviaturas

ACTH	Adenocorticotropic hormone
CBG	Corticosteroid-binding globulin
CRH	Corticotropin release hormone
DNA	Deoxyribonucleic acid
GR	Glucocorticoid receptor
GREs	Glucocorticoid response elements
HPA	Hipotálamo Pituitária Adrenal
HSP	Heat shock protein
NFAT	Nuclear factor of activated T cells
RNA	Ribonucleic acid
SNP	Single Nucleotide polymorphism
STR	Short tandem repeat
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático

## Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO .....	12
3 METODOLOGIA .....	13
4 DESENVOLVIMENTO .....	14
4.1 O DNA – Ácido Desoxirribonucleico.....	14
4.1.1 Histórico.....	14
4.1.2 Estrutura.....	15
4.2 O Gene FKBP5 .....	19
4.3 Família das Imunofilinas .....	19
4.3.1 Chaperonas e Co-Chaperonas .....	20
4.3.2 FKBP51 - Proteína de ligação ao FK506 5 (tacrolimus) .....	21
4.3.3 Receptores para glicocorticóides .....	24
4.4 Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (suprarrenal) .....	26
4.4.1 O Cortisol .....	27
4.5 O Eixo HHA (cortisol) e a Relação com Distúrbios Psiquiátricos.....	30
4.5.1 Distúrbios Psiquiátricos: Síndrome de Estresse Pós-Traumático .....	31
4.5.2 Distúrbios Psiquiátricos: Depressão .....	32
4.6 O Gene FKBP5 e Polimorfismos de Risco no Desenvolvimento de Distúrbios Psiquiátricos.....	33
4.6.1 Polimorfismo de risco: ID rs1360780.....	35
4.6.2 A Relação Entre Traumas na Infância e Alterações Epigenéticas no Gene FKBP5 (íntron 7).....	41
5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO .....	56

## 1 INTRODUÇÃO

Os fenótipos psiquiátricos são multifatoriais e poligênicos, resultantes da interação complexa entre genes e fatores relacionados ao meio ambiente, que agem cumulativamente ao longo da vida de um organismo ou indivíduo, fazendo com que uma parte considerável destes distúrbios psiquiátricos esteja relacionada ao estresse (ZANNAS; BINDER, 2014).

Eventos adversos não planejados aos quais todos os seres humanos estão suscetíveis ao longo da vida, são fortes preditores de risco para uma série de transtornos psiquiátricos. Uma série de estudos se concentram nas interações entre a genética e o meio ambiente (ZANNAS; BINDER, 2014).

Além disso, o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse em resposta à exposição a um trauma durante a infância pode ser modulado por uma predisposição genética do indivíduo. (MANUCK; MC CAFFERY, 2014).

Uma das variações genéticas mais correlacionada ao risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos após a exposição de um indivíduo a um trauma durante a infância, é uma variante funcional do gene FKBP5, de localização 6p21.31, é um importante gene regulador dos receptores de glicocorticóides. Ele codifica uma co-chaperona pertencente à família das imunofilinas, que é a responsável pelo enovelamento ou dobramento de proteínas relacionadas aos receptores de glicocorticoide (ZANNAS; BINDER, 2014) (GENBANK, 2017).

Um receptor para glicocorticóide é um receptor nuclear fundamental no sistema do hormônio do estresse (cortisol), que medeia o feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal para determinar a resposta de um indivíduo ao estresse após o fim de uma ameaça ou estímulo. A desregulação deste sistema vem sendo observada e descrita em distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse e, como uma consequência a longo prazo após exposição a traumas durante a infância (BINDER, 2009) (HOSBOER, 2000).

O principal mecanismo envolvido no desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos

está relacionado a alteração da função dos receptores de glicocorticóides, cuja afinidade por seu ligante encontra-se diminuída, conseqüentemente impedindo a translocação destes ao núcleo (KLENGEL et al., 2012).

As alterações citadas acima nos mecanismos fisiológicos de resposta ao estresse foram e são observadas em indivíduos que possuem determinados polimorfismos, considerados polimorfismos de risco, cujo alelos estão associados com uma forte indução do RNAm, conduzindo a resistência dos receptores de glicocorticóides, resposta prolongada ao cortisol após situações de estresse e ativação alterada de regiões cerebrais importantes para a resposta à ameaça, aumentando assim o risco de desenvolvimento de inúmeros distúrbios psiquiátricos. Tais distúrbios incluem depressão e síndrome de estresse pós-traumático em indivíduos que foram expostos a traumas durante a infância (KLENGEL; BINDER, 2014).

Em associação com as informações citadas neste trabalho, as alterações fisiológicas correlacionadas com o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos em resposta a traumas sofridos durante a infância não estão presentes em indivíduos que passaram por traumas somente durante a vida adulta, sugerindo um mecanismo adicional que explique a interação do gene FKBP5 com o trauma infantil (KLENGEL; BINDER, 2014).

## **2 OBJETIVO**

Realizar um levantamento bibliográfico a respeito do tema selecionado em bases de dados e bibliotecas científicas, sintetizando, analisando e correlacionando polimorfismos e variações epigenéticas associadas a traumas na infância com a predisposição ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse.

### **3 METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, sem metanálise, caracterizada na modalidade denominada revisão integrativa.

Todas as informações contidas nesta revisão bibliográfica, foram obtidas por meio de livros da biblioteca Padre Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo campus Ipiranga, e artigos científicos, pertencentes às bases de dados: PUBMED, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature, Analysis and Retrieval System Online), GOOGLE ACADÊMICO e REVISTA ELETRONICA SCIELO, nos idiomas português e inglês, no período de 2000 a 2018, com o uso dos marcadores booleanos: or, and e not.

Foram utilizadas ao longo do processo de pesquisa palavras chave como: 1. Epigenômica 2. Polimorfismo genética 3. Proteínas de ligação a tacrolimo 4. Transtornos do humor 5. Transtornos mentais.

## **4 DESENVOLVIMENTO**

### **4.1 O DNA – Ácido Desoxirribonucleico**

Presente no interior do núcleo celular de todos os seres vivos eucariotos, bem como em algumas organelas, e no citoplasma dos seres vivos procariotos, O DNA (do inglês, deoxyribonucleic acid) é a molécula que carrega toda a informação genética de um organismo, responsável pela transcrição e codificação de todas as proteínas (ALBERTS, 2017) (GRIFFITHS et al., 2009).

#### **4.1.1 Histórico**

Os ácidos nucleicos foram descobertos em 1869, por Friedrich Miescher, um médico suíço de 22 anos de idade. Miescher isolou, a partir dos núcleos de células de pus e espermatozoides de salmão, uma macromolécula que ainda não havia sido identificada, a qual deu o nome de nucleína, posteriormente denominada ácido nucléico. Anos após a descoberta de Miescher, o bioquímico Kossel evidenciou a existência de dois tipos de ácidos nucleicos: o ácido desoxirribonucleico (ADN ou DNA, do inglês deoxyribonucleic acid) e o ácido ribonucleico (ARN ou RNA, do inglês ribonucleic acid) (GRIFFITHS et al., 2009).

Justificado por falta de recursos na época, algum tempo se passou até que finalmente a ciência tivesse meios suficientes para avançar suas pesquisas e chegar às reais conclusões a respeito desta molécula (ALBERTS, 2017) (GRIFFITHS et al., 2009).

No começo dos anos 50 do século passado, o DNA pôde ser examinado pela primeira vez por difração de raios X, técnica utilizada para determinação da estrutura tridimensional de uma molécula, através dos estudos de Rosalind Franklin, cuja fotografia tornou-se conhecida como “fotografia 51”, que não foi associada na época ao formato de dupla hélice. No entanto, os primeiros resultados já indicavam que o DNA era composto por duas fitas (ALBERTS, 2017) (GRIFFITHS et al., 2009).

A observação de que o DNA era uma dupla fita foi de importância crucial para a proposição, em 1953, de um modelo correto para a estrutura do mesmo, sendo este de autoria de James Watson e Francis Crick, durante seus trabalhos em Cambridge, no Reino Unido (ALBERTS, 2017) (GRIFFITHS et al., 2009).

Watson e Crick construíram modelos de cartolina e arame para entender e descrever o DNA, e o resultado foi publicado em duas páginas da revista *Nature*, em abril de 1953, há pouco mais de 60 anos, abrindo caminho para a moderna biologia molecular, tendo sido outorgado pelo mérito em seus estudos, o prêmio Nobel em 1962 (ALBERTS, 2017) (GRIFFITHS et al., 2009) (WATSON; CRICK, 1953).

#### 4.1.2 Estrutura

Descoberta por Watson e Crick no ano de 1953, a molécula de DNA (do inglês, deoxyribonucleic acid) é formada por duas longas cadeias polinucleotídicas, compondo uma estrutura hoje mundialmente conhecida e bem estabelecida como sendo a de uma dupla hélice (WATSON et al., 2015).

Cada uma das duas longas cadeias de polinucleotídeos é conhecida como uma fita de DNA, composta por nucleotídeos em sequência.

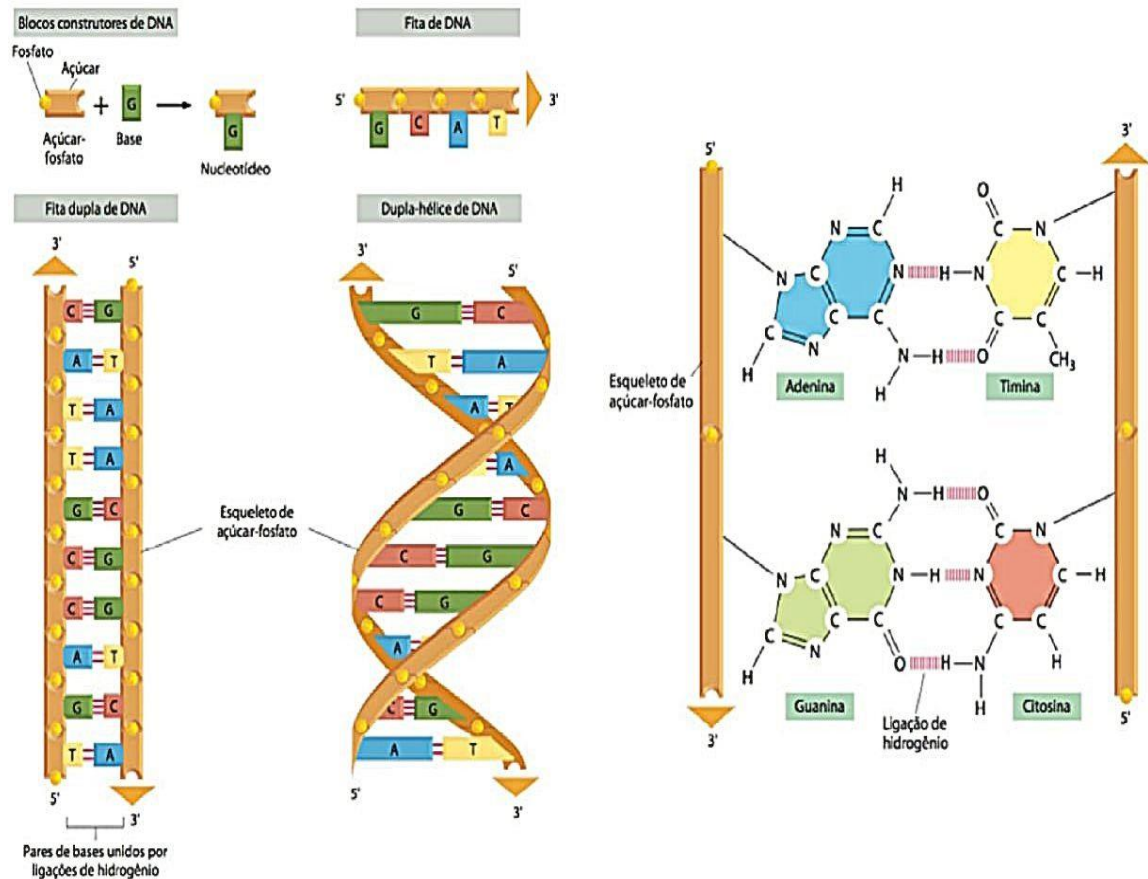
Os nucleotídeos que compõe as fitas da molécula de DNA são formados por uma pentose (açúcar contendo cinco carbonos), denominada desoxirribose. Em seu carbono um há estabelecida uma ligação do tipo beta-glicosídica com uma base nitrogenada, podendo esta ser classificada como púrica (adenina e guanina) ou pirimídica (timina e citosina), de acordo com o seu número de anéis orgânicos. Ambas fitas ou cadeias que compõem a estrutura e forma de dupla hélice da molécula de DNA estão unidas por pontes de hidrogênio estabelecidas entre as bases nitrogenadas presentes em cada nucleotídeo (Figura 1) (WATSON et al., 2015).

Ainda pertencente a estrutura dos nucleotídeos, há no carbono 5 da desoxirribose, a presença de um, até três grupos fosfato ( $\text{PO}^3$ ), sendo estes os responsáveis pelas ligações fosfodiéster que estabelecem a conexão entre um nucleotídeo e outro da molécula de forma linear, conferindo ao DNA também, uma característica determinada polaridade, de carga negativa. As ligações fosfodiéster ocorrem entre o agrupamento fosfato do carbono 5 de um nucleotídeo e a hidroxila (OH) do carbono 3 do nucleotídeo seguinte (WATSON et al., 2015).

As fitas de DNA são antiparalelas, de acordo com sua polaridade e organização, dessa forma, a extremidade na qual há um carbono 5 livre é denominada extremidade 5', e pareia com uma fita de sentido contrário, que apresentará em

paralelo à extremidade 5', uma extremidade 3', ou seja, com uma hidroxila livre no carbono 3 (WATSON et al., 2015).

**Figura 1. Representação esquemática da molécula de DNA**



À esquerda, o DNA, sua construção em blocos e organização em dupla hélice. À direita a representação da complementariedade entre as bases de DNA, e sua estrutura.

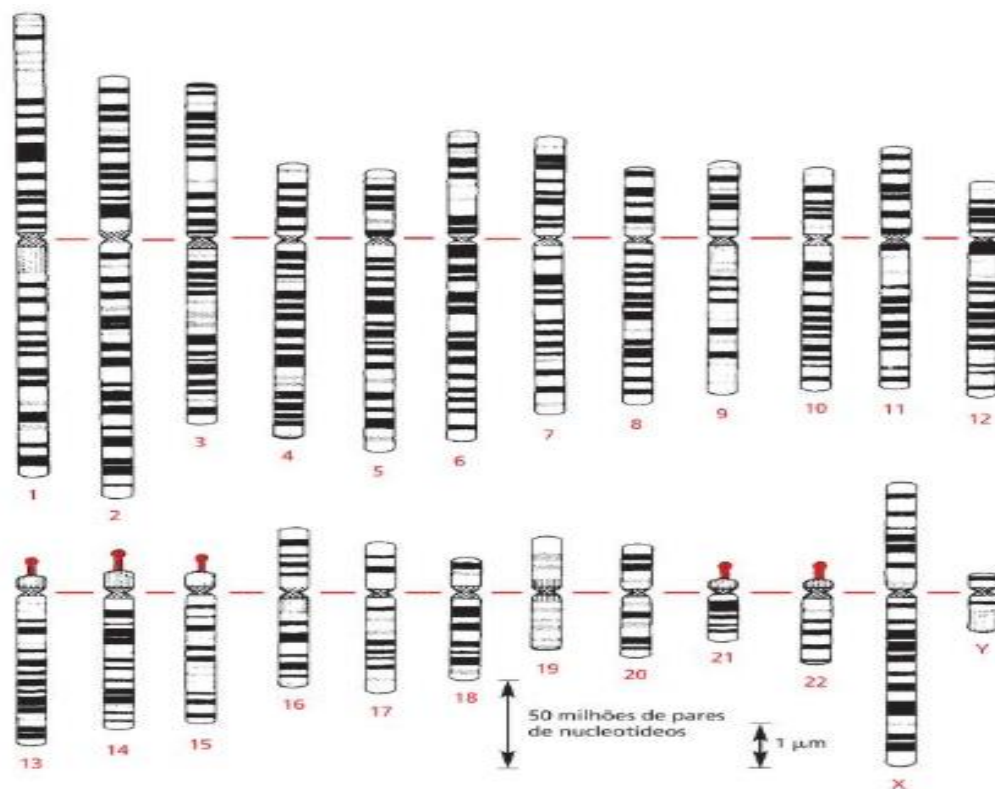
Fonte: (ALBERTS, 2017).

#### 4.1.3 Organização

O genoma humano é formado por 46 cromossomos, sendo 22 pares desses cromossomos autossômicos e 1 sexual, onde a presença de um cromossomo X e um cromossomo Y (XY) é determinante para o sexo masculino, e a presença de dois cromossomos X (XX) é determinante para o sexo feminino. Os cromossomos organizam-se em pares, sendo ambos cromossomos de cada par recebidos de forma hereditária, um cromossomo do pai e um cromossomo da mãe (Figura 2) (ALBERTS, 2017).

Responsável por armazenar e repassar as informações genéticas contidas em sua estrutura, o material genético presente no genoma humano (molécula de DNA) está estruturado de forma a compactar-se, com a ajuda de proteínas histonas (permitem e realizam o dobramento e empacotamento da molécula de DNA) no interior do núcleo celular (ALBERTS, 2017).

**Figura 2. Representação esquemática do genoma humano organizado nos 23 pares de cromossomos**



Fonte: (ALBERTS, 2017).

Cada um dos 46 cromossomos é dividido em regiões codificadoras e não codificadoras. Nas regiões codificadoras estão presentes os genes, portadores das seqüências de pares de bases necessárias para a codificação das proteínas, através do processo de transcrição e tradução. Tudo no organismo humano é definido pelo DNA, direta ou indiretamente, através da combinação de pares de bases nele presente, herdada de nossa ancestralidade (ALBERTS, 2017).

Embora ainda não tenham sido completamente elucidadas, as regiões não codificadoras também possuem funções, e há cerca de algumas décadas, foram dadas a elas aplicabilidade, sendo uma das mais conhecidas e utilizadas

principalmente na área forense, a de identificação humana, através das regiões hipervariáveis, repetitivas e únicas em seu número de repetição para cada indivíduo, denominadas regiões STR, do inglês, short tandem repeat (ALBERTS, 2017).

#### **4.1.4 Epigenética**

O organismo humano como um todo possui diferentes tipos de tecidos, com diferentes tipos celulares, que por sua vez, possuem diferenciações específicas para que todas as funções orgânicas sejam preservadas e estabelecidas (ALBERTS, 2017).

Todas as células existentes em um organismo possuem o mesmo genoma, ou seja, o mesmo material codificante e não codificante, com sua sequência característica de bases nitrogenadas presente nos genes (ALBERTS, 2017).

Sendo desta forma, o que faz com que as células B-pancreáticas produzam insulina e as células epiteliais produzam melanina? Quais mecanismos celulares são responsáveis pelo controle do material genético que é expresso ou que permanece inativado? (ALBERTS, 2017).

A regulação genica é o mecanismo pelo qual a célula é capaz de utilizar somente os genes necessários em sua especialização, ativando-os e reprimindo-os de forma a selecionar o que lhe é útil durante os períodos de vida celular, e esta regulação gênica, única em cada indivíduo é denominada epigenética (ALBERTS, 2017).

O termo epigenética refere-se a todas as mudanças reversíveis e herdáveis ou não no genoma que não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA. O prefixo epi, do grego “em cima”, é apropriado porque a epigenética representa uma forma de herança que se sobrepõe à herança genética com base no DNA. O termo inclui o estudo de como os padrões de expressão são passados para os descendentes; como ocorre a mudança de expressão espaço temporal de genes durante a diferenciação de um tipo celular e como fatores ambientais podem mudar a maneira como os genes são expressos. (ALBERTS, 2017), (COSTA, PACHECO, 2013).

Os mecanismos mais comuns de controle da expressão gênica estão relacionados a regiões de heterocromatina e eucromatina com metilação

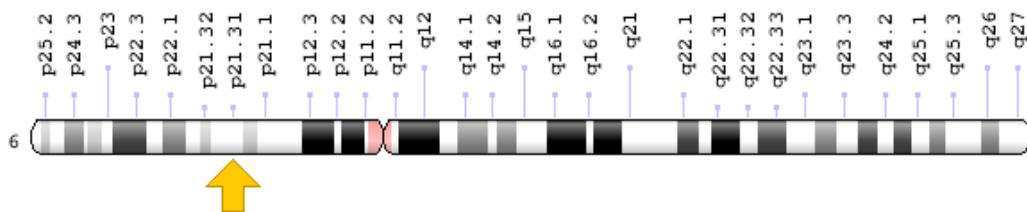
e acetilação de histonas, e metilação em promotores localizados propriamente no seguimento gênico, de modo que, a acetilação e metilação de histonas podem estar relacionadas tanto a indução gênica quanto a repressão, enquanto a metilação de promotores do segmento gênico está relacionada unicamente a repressão do mesmo (ALBERTS, 2017).

## 4.2 O Gene FKBP5

Localizado na sub banda 31, banda 1, região 2 do braço curto do cromossomo 6 (6p21.31), o gene FKBP5 é um dos muitos genes presentes no cromossomo 6 da espécie humana (Figura 3) (GENBANK, 2018).

Responsável de forma indireta pela regulação e modulação dos receptores de glicocorticoides, o gene FKBP5 é constituído por 154,999pb, e contém a sequência responsável pela codificação da chaperona/co-chaperona e proteína de ligação FK506 51 (FKBP51), pertencente à família das imunofilinas FKBP, encarregada do enovelamento ou dobramento de proteínas relacionadas aos receptores de glicocorticoides, além é claro, da sua função exercida como proteína de ligação á drogas imunossupressoras (GENBANK, 2018).

**Figura 3. Representação do cromossomo 6 humano bem como de suas bandas**



Evidenciada pela seta de cor amarela, a localização do gene FKBP5.

Fonte: (GENBANK, 2018).

## 4.3 Família das Imunofilinas

A família das imunofilinas consiste em uma família de proteínas com diversos pesos moleculares, altamente conservadas, caracterizadas por realizarem ligações com drogas imunossupressoras, como FK506 (tacrolimus), rapamicina (sirolimus) e ciclosporina A, e por possuírem atividade enzimática de uma peptidil-prolil cis-trans isomerase, responsável por realizar a troca entre as formas isoméricas cis-trans de

estruturas que possuam o aminoácido prolina (KANG et, al., 2008).

Dentro dos mecanismos intracelulares disparados pelas drogas imunossupressoras, as proteínas de ligação ao FK506 (FKBPs) são os principais alvos intracelulares para o FK506 e para a rapamicina, enquanto a Ciclosporina A se liga às ciclofilinas, formando os complexos FKBP/FK506 (tacrolimus) e Ciclofilinas/Ciclosporina A. A formação desses complexos inibe não somente a atividade peptidil-prolil cis-trans isomerase das FKBP e das ciclofilinas, como também a atividade de fosfatase da calcineurina, um alvo secundário das drogas imunossupressoras, impedindo assim a desfosforilação e a translocação nuclear do NFAT (fator nuclear dos linfócitos T ativados), determinante para a transcrição da interleucina-2 e consequente proliferação, diferenciação e ativação dos linfócitos T (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Como tarefas também delegadas a elas, as proteínas de ligação à drogas imunossupressoras FKBP, estão envolvidas em diversos processos bioquímicos intracelulares, exercendo diversas funções, como as de sinalização de receptores, tráfego e transcrição de proteínas (dineínas), bem como seu dobramento e enovelamento (chaperonas e co-chaperonas). (KANG et, al., 2008).

#### **4.3.1 Chaperonas e Co-Chaperonas**

De nome derivado do termo chaperon, que em francês significa “dama de companhia”, as chaperonas moleculares têm a missão de evitar interações prejudiciais entre as proteínas, como sua agregação, e favorecer interações produtivas entre as mesmas, como o enovelamento correto das proteínas em nível intracelular, agindo assim, como uma companheira proteica, de modo justificável a analogia (FILHO, 2008).

As chaperonas moleculares ligam-se às cadeias polipeptídicas parcialmente enoveladas e conduzem o processo de enovelamento pela via mais favorável energeticamente. Elas reconhecem especificamente configurações erradas e enovelamentos inadequados devido à exposição de superfícies hidrofóbicas, que nas proteínas corretamente enoveladas normalmente encontram-se protegidas do ambiente. A ligação entre essas superfícies hidrofóbicas expostas erroneamente, leva à agregação irreversível dos elementos proteicos, que podem causar sintomas

graves ou mesmo levar à morte. As chaperonas impedem que isso aconteça por ligarem-se às superfícies hidrofóbicas expostas com suas próprias superfícies hidrofóbicas, bloqueando assim o sítio de ligação hidrofóbico (ALBERTS, 2017).

Existem vários tipos de chaperonas e uma vez ligadas a uma proteína enovelada incorretamente, elas irão, em última instância, liberá-las sob uma forma que dará à proteína uma nova chance de se enovelar corretamente (ALBERTS, 2017).

Como um tipo de chaperona a ser citado, há as chaperonas moleculares que comumente são denominadas proteínas de choque térmico (HSP, do inglês, heat shock proteins). Estas foram as primeiras chaperonas descobertas e receberam tal denominação porque são sintetizadas em quantidades significativamente aumentadas após uma breve exposição das células a uma temperatura elevada. Isso reflete a operação de um sistema de retroalimentação que responde a um aumento de proteínas erroneamente enoveladas (como aquelas produzidas por temperaturas elevadas), induzindo a síntese das chaperonas, as quais auxiliam essas proteínas a se enovelarem novamente (ALBERTS, 2017).

#### **4.3.2 FKBP51 - Proteína de ligação ao FK506 5 (tacrolimus)**

Apesar de caracterizadas e nomeadas com ênfase em seu papel de ligação às drogas imunossupressoras, a família das imunofilinas possui funções importantíssimas além desta (KANG et al., 2008).

O gene FKBP5 e a proteína por ele codificada, pertencente à família das imunofilinas (FKBP51), regula a afinidade de ligação do cortisol ao receptor para glicocorticoides intracelular bem como sua translocação (MARRERO et al., 2017).

Como já descrito anteriormente, o gene FKBP5 contém a sequência de pares de bases responsável pela codificação da chaperona/co-chaperona e proteína de ligação FK506 5 (proteína FKBP51), que juntamente com as proteínas de choque térmico (HSP, do inglês, Heat Shock protein) HSP90 e HSP70 (chaperonas) e a p23 (co-chaperona) encontra-se no citosol, em associação ao receptor para glicocorticóides, formando uma estrutura classificada como um heterocomplexo (MARRERO et al., 2017).

Como principal centro de interação deste complexo, a HSP90 apresenta-se como ponto de ligação comum tanto a FKBP51 e a FKBP52, variações da proteína

FKBP5, que apesar de sua similaridade estrutural e competição pelo mesmo sítio ou domínio de ligação, apresentam diferentes papéis em sua atividade regulatória (MARRERO et al., 2017).

Em situações descritas como repouso, o heterocomplexo encontra-se composto pela HSP90, HSP70, p23 e pela FKBP51, que tem sua presença substituída pela FKBP52 no complexo após a ligação do cortisol ao receptor para glicocorticóides (MARRERO et al., 2017).

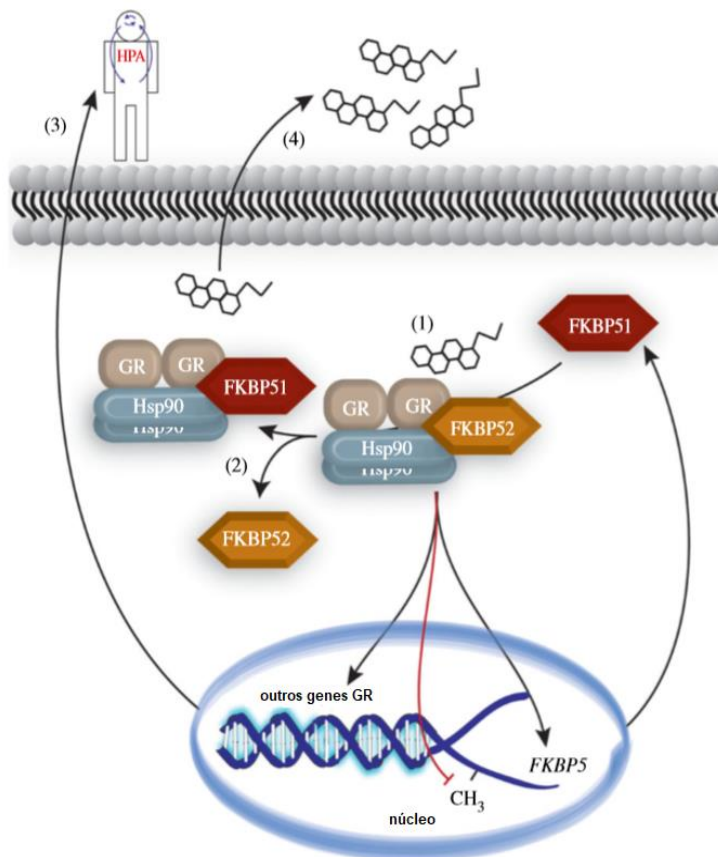
Caracterizada como uma co-chaperona de atividade estimulatória, a FKBP52, está associada a um aumento da velocidade de translocação do complexo até o núcleo, enquanto um complexo com a presença da FKBP51 está associado a diminuição e quase inibição da velocidade de translocação, bem como a uma menor afinidade do receptor pelo seu ligante. O complexo que após a associação do cortisol sofre a troca da FKBP51 pela FKBP52, transloca-se então até o núcleo, por meio de dineínas (proteínas motoras) e estruturas intracelulares (MARRERO et al., 2017).

Uma vez no núcleo, o complexo hormônio-receptor se associa aos elementos de resposta a glicocorticóides presentes em regiões promotoras, de modo a induzir ou inibir a expressão de diversos genes. Um dos genes estimulados pela atividade de indução dos receptores de glicocorticóides é o FKBP5, que passa por um processo de desmetilação, aumentando assim sua transcrição e conseqüentemente a tradução da proteína FKBP51, que após sua tradução, passa a competir com a FKBP52 (FKBP4) pelo sítio de ligação da HSP90 no citoplasma, onde, por conta de sua alta concentração, realiza a formação de novos complexos FKBP51/HSP90, diminuindo assim o processo de translocação dos receptores de glicocorticoide até o núcleo, diminuindo a afinidade de ligação do cortisol pelo seu receptor (MARRERO et al., 2017).

Em conseqüência a quantidade de novos heterocomplexos formados pela FKBP51 (co-chaperona de caráter inibitório), a quantidade de moléculas de cortisol utilizadas e carregadas pelo heterocomplexo até o núcleo torna-se consideravelmente menor, o que acaba por acarretar uma hipercortisolemia, uma vez que quanto menor a quantidade de cortisol no interior das células, maior a sua quantidade em circulação periférica (Figura 4) (MARRERO et al., 2017).

Em suma, a ativação do receptor para glicocorticoides induz a transcrição da proteína FKBP51 por meio da ativação dos elementos de resposta a esteroides (glicocorticoides), onde a mesma atua de modo a realizar um feedback negativo ultracurto referente ao eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, de modo indireto, em situações pós estresse (Figura 5) (MARRERO et al., 2017).

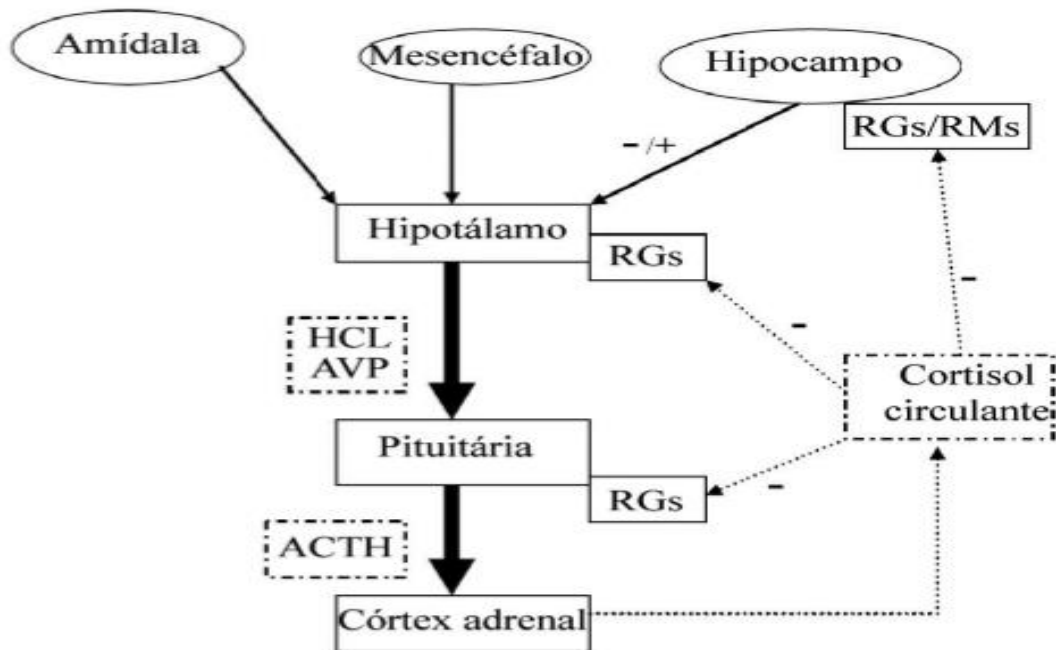
**Figura 4. Representação esquemática da sinalização intracelular disparada através da difusão de glicocorticóides pela membrana plasmática, em específico o cortisol**



1) Representação do heterocomplexo FKBP51/HSP90/HSP70 mediante a presença de cortisol, onde a FKBP51 se dissocia do complexo, e é então substituída pela FKBP52. O heterocomplexo desloca-se então até o núcleo, onde o FKBP5 passa por um processo de desmetilação, e a transcrição e tradução da proteína FKBP51 é aumentada. 2) Já no citosol, a FKBP51 compete com a FKBP52 pelo sítio de ligação em comum da HSP90, formando novos heterocomplexos e aumentando a resistência dos receptores de glicocorticoides ao cortisol. 3) Simultaneamente, ocorre a indução ou repressão de outros genes relacionados ao feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. 4) Hipercolesterolemia gerada pela diminuição de moléculas de cortisol utilizadas pelo heterocomplexo.

Fonte: Modificado de (MARRERO et al., 2017).

**Figura 5. Representação esquemática do eixo HPA**



Representada na imagem, a regulação do feedback negativo do cortisol via receptores de glicocorticóides, enfatizando o modo como os receptores realizam o feedback negativo a partir da atividade da proteína FKBP5.

Fonte: (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004).

#### **4.3.3 Receptores para glicocorticóides**

Os receptores para glicocorticóide pertencem à uma grande família de receptores intracelulares, popularmente descritos e denominados como reguladores transcricionais dependentes de seu ligante, uma vez que só exercem sua função quando os mesmos se encontram acoplados (FRIES et al., 2017).

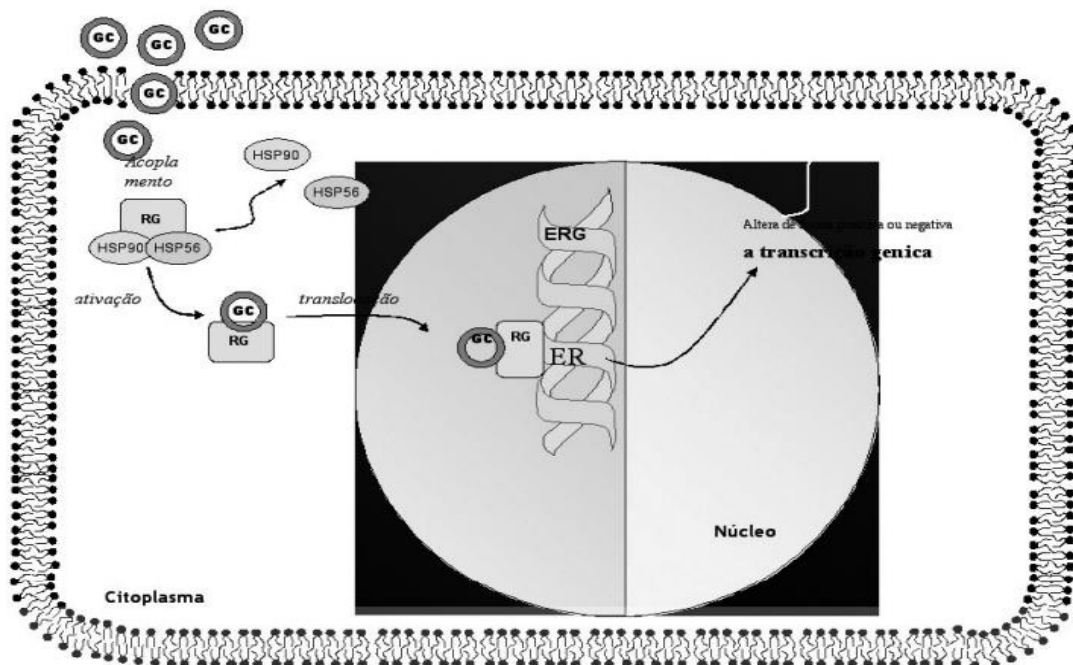
Estes receptores residem no citoplasma na ausência do ligante, acoplado a um heterocomplexo onde várias chaperonas moleculares moldam seu aporeceptor de forma gradual (dependente de ATP), para que o mesmo obtenha um estado conformacional capaz de se ligar a um hormônio (principalmente o cortisol) com alta afinidade (WOCHNIK et al., 2004).

Estão funcionalmente envolvidos em um amplo espectro de processos fisiológicos, incluindo processos que envolvem o sistema imunológico, cardiovascular, reprodutivo, nervoso e metabólico, e compartilham uma estrutura

comum, já aparente antes que qualquer uma de suas sequências genômicas fossem conhecidas, sendo composta por um domínio ativador N-terminal, um domínio de ligação central de DNA e um domínio ativador C-terminal 2 (FRIES et al., 2017).

Na presença de seus ligantes endógenos, ou agonistas, os receptores para glicocorticoides formam com os mesmos, complexos denominados hormônio-receptor, muitas vezes acompanhados por chaperonas ou co-chaperonas, os quais sofrem o processo de translocação até o núcleo, onde exercerão suas funções na dupla fita de DNA (Figura 6) (FRIES et al., 2017).

**Figura 6. Representação esquemática da ativação do receptor de glicocorticoide (RG)**



O RG em seu estado desativado reside no citoplasma em associação a um heterocomplexo de proteínas chaperonas moleculares, incluindo proteínas de choque térmico. Os glicocorticoides endógenos, ou glicocorticoides sintéticos atuam como ligantes do RG. Após ter sido acoplado ao ligante, o RG sofre uma alteração conformacional, dissocia-se do complexo de proteínas chaperonas e transloca-se do citoplasma para o núcleo, onde regula a transcrição genica acoplando-se aos elementos de resposta hormonal no DNA ou interagindo com outros fatores de transcrição. O RG então se recicla para o citoplasma e não pode acoplar-se novamente ao ligante até que a associação com as proteínas chaperonas esteja completa. Subsequentemente, funciona como um fator de transcrição regulado pelo ligante por meio de acoplamento aos elementos de resposta aos glicocorticoides.

Fonte: (JURUENA; CLEAR; PARIANTE, 2004).

O papel sugerido das imunofilinas na transdução de sinal dos receptores para glicocorticoides também implica novas maneiras potenciais de explicar o mau

funcionamento ocasional dos receptores associados a muitas doenças (FRIES et al., 2017).

#### **4.4 Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (suprarrenal)**

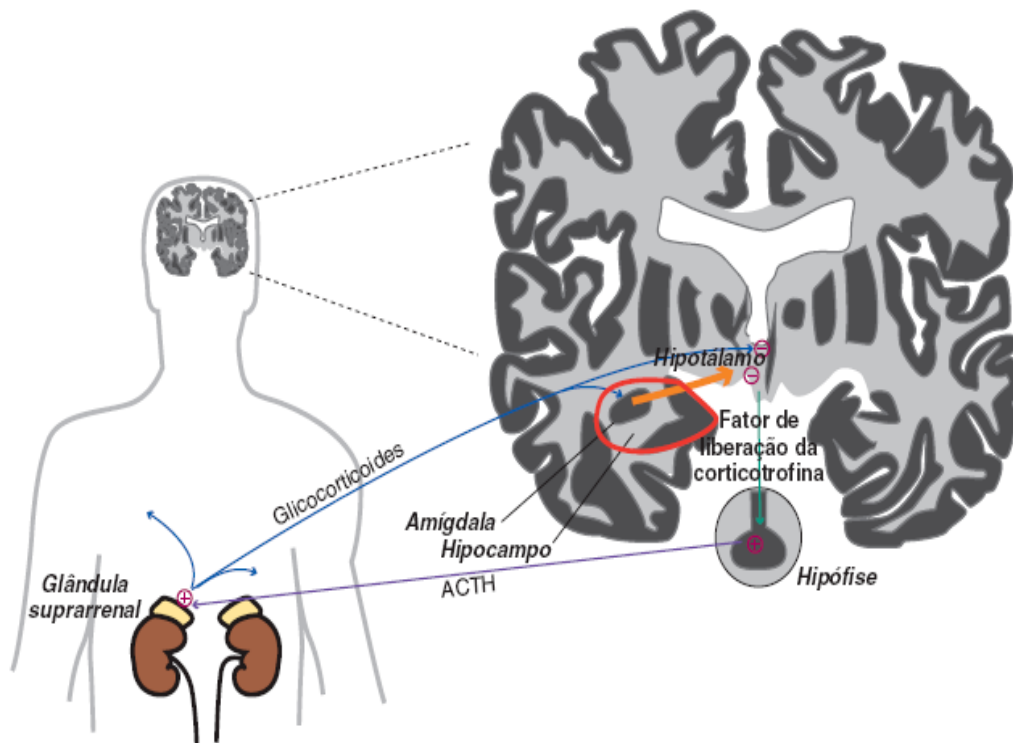
Do córtex da suprarrenal, além dos hormônios sexuais e das catecolaminas, são secretados os dois principais tipos de adrenocorticóides; os mineralocorticoides, assim denominados por afetarem especificamente os eletrólitos dos líquidos extracelulares, em especial sódio e potássio, e os glicocorticoides, denominados assim por sua ação que de forma indireta exerce efeitos importantíssimos sobre a concentração plasmática de glicose, elevando-a em toda e qualquer situação de risco e alerta (GUYTON; HALL, 2011).

Mais de 30 esteroides foram isolados do córtex adrenal, mas dois deles apresentam excepcional importância para a função endócrina normal do corpo humano; a aldosterona, principal mineralocorticoide, e o cortisol, principal glicocorticoide. Ambos fazem parte da família de fatores transcricionais dependentes de seu ligante (GUYTON; HALL, 2011).

Por questões de relevância informacional, daremos foco, para esta revisão bibliográfica, ao cortisol.

O eixo hipotálamo hipófise adrenal (HPA), corresponde a um sistema regulador que integra funções endócrinas e neurológicas. Em resposta à um estímulo, as células neurosecretoras do núcleo paraventricular do hipotálamo secretam o fator de liberação de corticotrofinas (CRH, do inglês corticotropin release hormone) e a arginina vasopressina no sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Na adenohipófise, ou hipófise anterior, elas estimulam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês, adenocorticotropic hormone) da adenohipófise. Este último promove, no córtex da glândula suprarrenal, o estímulo para a síntese e a liberação do cortisol, que atua como um sinal de retroalimentação negativa, inibindo a secreção de ACTH e CRH (Figura 7) (GUYTON; HALL, 2011).

**Figura 7. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal**



A resposta normal ao estresse envolve a ativação do hipotálamo e consequente aumento do fator de liberação da corticotrofina (CRF), que, por sua vez, estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. O ACTH induz a liberação de glicocorticoides pela glândula suprarrenal, que retroalimenta o hipotálamo e inibe a liberação de CRF, interrompendo a resposta ao estresse.

Fonte: (STAHL, 2017).

#### **4.4.1 O Cortisol**

De origem esteroide, o cortisol é frequentemente descrito como o hormônio do estresse e do alerta, sendo o responsável por elevar a concentração plasmática de glicose por meio de inúmeros mecanismos em uma situação de risco ou fuga (GUYTON; HALL, 2011) (SILVERTHORN, 2010) (AIRES, 2012).

Derivado do colesterol, sua síntese ocorre no córtex da glândula suprarrenal, mais especificamente na camada intermediária, conhecida como zona fasciculada, responsável principalmente pela secreção de glicocorticoides (Figura 8) (GUYTON; HALL, 2011) (SILVERTHORN, 2010) (AIRES, 2012).

Sua síntese, assim como a de todos os hormônios esteroidais, inicia-se com o colesterol, que dará origem a outros 4 compostos intermediários, antes de dar

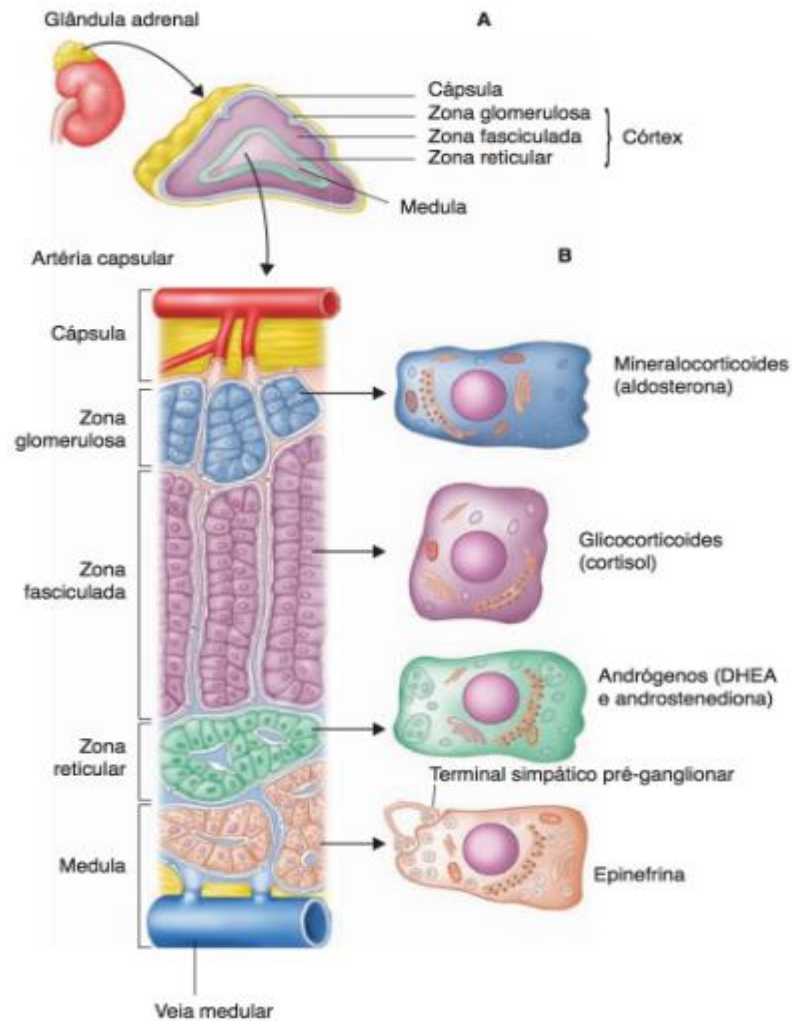
origem ao cortisol (Figura 9) (GUYTON; HALL, 2011) (SILVERTHORN, 2010) (AIRES, 2012).

De secreção contínua, o cortisol é produzido conforme a demanda, não sendo armazenado e difundindo-se das células suprarrenais para o plasma logo após sua síntese. No plasma, uma parte do total que foi secretado encontra-se conjugado a uma proteína transportadora, a globulina ligadora de corticosteroides (CBG, do inglês, corticosteroid-binding globulin), enquanto outra parte permanece livre, disponível para difundir-se pela membrana plasmática (natureza lipossolúvel) e no meio intracelular formar o complexo hormônio-receptor com os receptores para glicocorticoide citoplasmáticos (GUYTON; HALL, 2011) (SILVERTHORN, 2010) (AIRES, 2012).

Um dos principais estímulos para o aumento da secreção de cortisol é o estresse. Quando em situações de homeostasia, possui um forte ritmo diurno de secreção, onde seu pico geralmente ocorre pela manhã e diminui durante a noite (GUYTON; HALL, 2011) (SILVERTHORN, 2010) (AIRES, 2012).

Considerado um hormônio de ação catabólica e de ação permissiva ao glucagon e às catecolaminas, o cortisol dentre suas muitas funções estabelecidas, atua principalmente no fígado, músculos, sistema imune e tecido adiposo, intensificando o processo de gliconeogênese, catabolismo proteico, imunossupressão e lipólise (GUYTON; HALL, 2011) (SILVERTHORN, 2010) (AIRES, 2012).

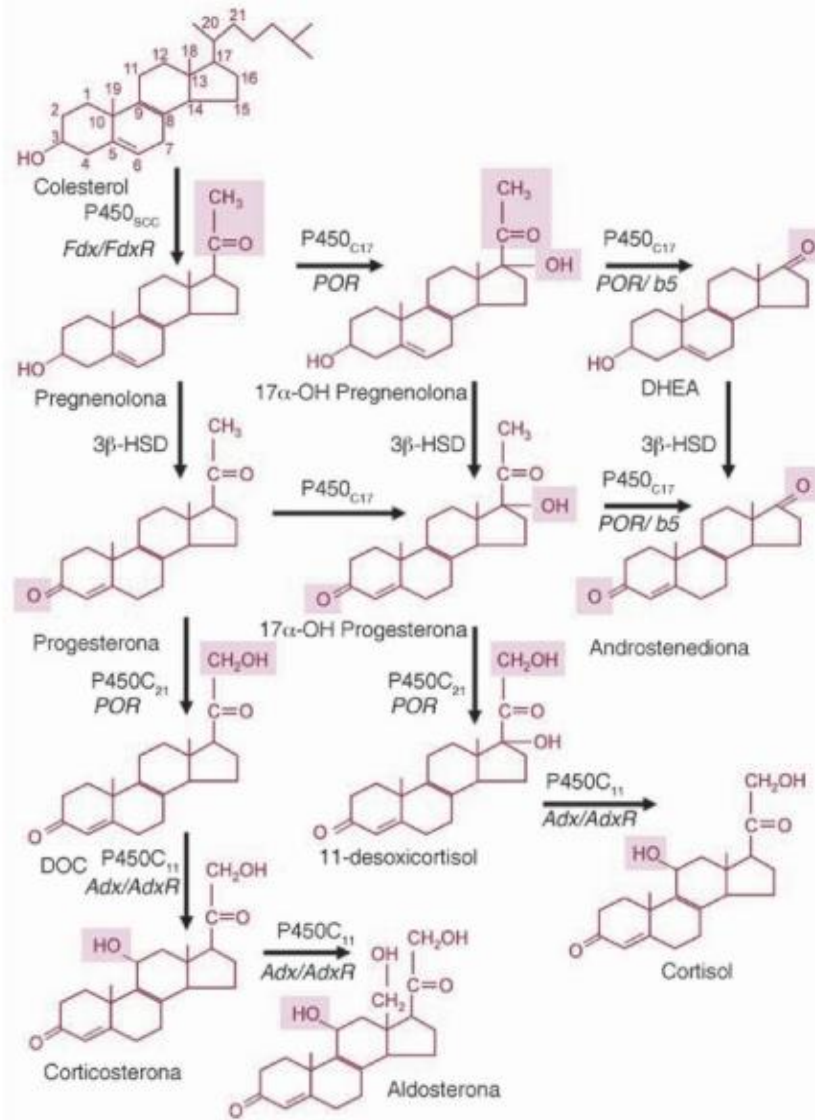
**Figura 8. Representação esquemática da anatomia da glândula adrenal**



(A) A adrenal é dividida em 2 regiões: córtex e medula; o córtex tem 3 zonas que envolvem a medula: glomerulosa (mais externa), fasciculada (intermediária) e reticular (mais interna). (B) Hormônios sintetizados pelas zonas corticais e pela medula. O suprimento sanguíneo entra pela região subcapsular da glândula e flui pelo leito capilar do córtex até a medula.

Fonte (AIRES, 2012).

Figura 9. Representação esquemática da síntese de cortisol a partir da molécula de colesterol



Fonte: (AIRES, 2012).

#### 4.5 O Eixo HHA (cortisol) e a Relação com Distúrbios Psiquiátricos

De todos os eixos endócrinos, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal têm sido o mais amplamente estudado, bem como as anormalidades em sua função (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004).

De papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos relacionados ao estresse, os hormônios a ele pertencentes desempenham um papel crítico no desenvolvimento e expressão de uma ampla gama de comportamentos, em específico o cortisol (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004) (KHORT, 2015).

Produto final do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal e principal hormônio relacionado às situações de estresse, o cortisol tem seus níveis mais altos pela manhã e passa por uma queda rápida e contínua após o despertar, característica e comumente referida como resposta ao despertar do cortisol (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004) (KHORT, 2015).

Alterações no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal bem como no ritmo circadiano ou resposta ao despertar do cortisol foram relatadas em transtornos psiquiátricos, como já citado anteriormente, incluindo depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (KHORT, 2015) (HOLSBOER, 2000).

Essas anormalidades parecem estar relacionadas às mudanças na capacidade dos glicocorticóides de exercerem seu feedback negativo na secreção dos hormônios do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, por meio da ligação aos receptores de glicocorticóides. Tais mudanças levam a uma resposta prolongada do eixo a situações de estresse e de modo indireto, levam a uma elevada concentração de cortisol circulante (hipercortisolemia), característica e amplamente associada ao desenvolvimento de depressão e ao transtorno de estresse pós-traumático. Além disso, já é bem conhecido o papel do estresse como precipitante de episódios de transtornos psiquiátricos em indivíduos predispostos (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004) (KHORT, 2015) (HOLSBOER, 2000).

Dentre os diversos distúrbios psiquiátricos associados ao tema, daremos foco neste trabalho à depressão, e ao transtorno de estresse pós-traumático.

#### **4.5.1 Distúrbios Psiquiátricos: Síndrome de Estresse Pós-Traumático**

Caracterizada por flashbacks de eventos traumáticos, a Síndrome ou transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um distúrbio psiquiátrico debilitante relacionado ao estresse, e que pode se desenvolver em resposta a exposição de um indivíduo a situações traumáticas ao longo de sua vida (MARRERO et al., 2017), (BINDER, 2009).

Embora nem todo indivíduo que passe por situações de exposição a traumas desenvolva, de fato, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático, o mesmo representa um grande problema de saúde pública em todo o mundo, onde estudos epidemiológicos indicam que aproximadamente 60-90% dos indivíduos

experimentam pelo menos um evento traumático durante sua vida e que, dentre esses indivíduos, aproximadamente 8–18% desenvolvem a síndrome (CARVALHO et al., 2017).

Acompanhado de sintomas como o aumento da excitação ou estado de sobressalto, evasão de lugares e um declínio nas funções cognitivas e emocionais, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático têm sido associado a longas alterações em relação à funcionalidade e reatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, onde sabe-se que a exposição ao trauma e ao estresse são fortes preditores de risco para que tais alterações aconteçam (CARVALHO et al., 2017).

Apesar de diferir dos outros distúrbios psiquiátricos por necessitar de uma exposição prévia a situações traumáticas, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático não difere em relação ao tratamento. A constante presença de terapia e intervenção farmacológica pode aliviar os sintomas do transtorno, mas, assim como a depressão e uma enorme gama de distúrbios psiquiátricos, o tratamento não tem sido efetivo para todos os pacientes (MARRERO et al., 2017) (XIE et al., 2010).

#### **4.5.2 Distúrbios Psiquiátricos: Depressão**

Possuindo três significados distintos, a palavra depressão pode referir-se tanto a alterações cotidianas do humor, como tristeza, quanto a síndrome, descrita como depressão em pessoas que utilizam corticoides e quanto a doença específica, o transtorno depressivo maior (QUEVEDO; SILVA, 2013) (STAHL, 2017).

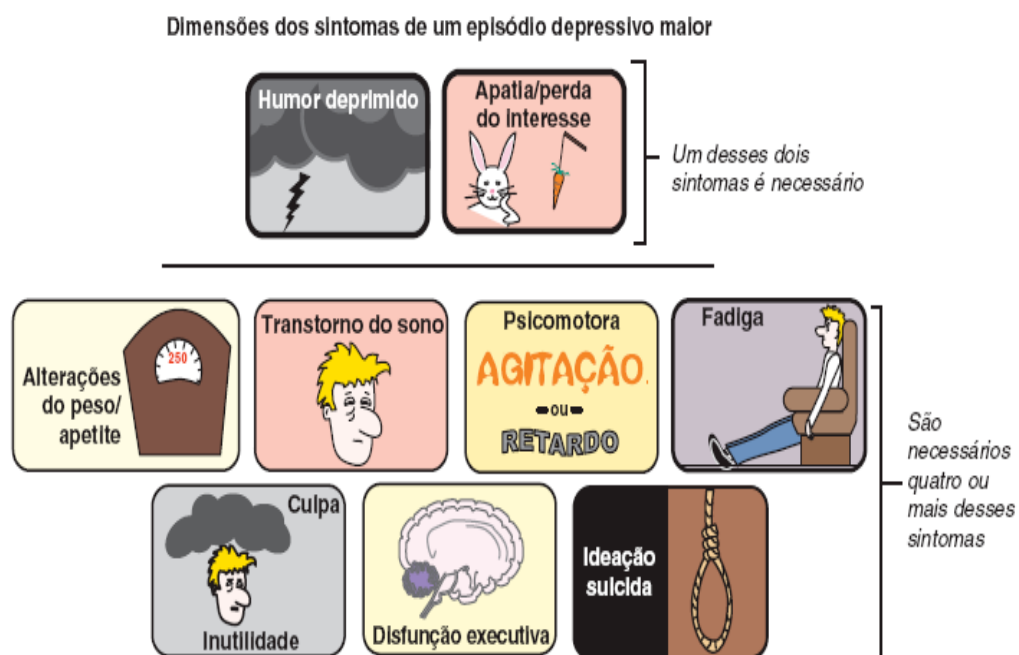
De sintomas descritos como um humor vital deprimido não mais dependente do controle dos indivíduos afetados, e de qualidade diferente daquele observado em situações normais, o transtorno depressivo maior acomete cerca de 121 milhões de pessoas no mundo, e é uma das principais causas de perda de anos produtivos ao longo da vida segundo a organização mundial de saúde (Figura 10) (QUEVEDO; SILVA, 2013) (STAHL, 2017).

O transtorno depressivo maior, ou simplesmente a depressão maior, é um dos distúrbios psiquiátricos mais frequentes e mais bem estudados no mundo, sendo considerado atualmente como uma doença de causa multifatorial e resultante da interação de uma série de fatores de risco, sendo estes fatores biológicos, psicológicos, genéticos e sociais, sempre associados a eventos estressores

(QUEVEDO; SILVA, 2013) (STAHL, 2017).

Como observado ao longo de diversos estudos, afeta diversos sistemas, como o emocional, cognitivo, psicomotor, neurovegetativo e neuroendócrino e embora tendo por vezes as razões para sua ocorrência bem estabelecidas, mecanismos hormonais bem elucidados e tratamento farmacológico protocolado, o mesmo ainda não possui êxito em todos os indivíduos portadores do transtorno depressivo maior (QUEVEDO; SILVA, 2013) (STAHL, 2017).

**Figura 10. Sintomas da depressão**



O episódio depressivo maior consiste em humor deprimido ou perda do interesse ou, pelo menos, quatro dos seguintes critérios: alterações no peso/apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimento de culpa ou de inutilidade, disfunção executiva e ideação suicida.

Fonte: (STAHL, 2017).

#### 4.6 O Gene FKBP5 e Polimorfismos de Risco no Desenvolvimento de Distúrbios Psiquiátricos

Ainda pouco se sabe sobre os fatores que de fato levam um indivíduo ao desenvolvimento de determinados distúrbios psiquiátricos, em específico ao desenvolvimento de depressão e síndrome de estresse pós-traumático (ZANNAS; BINDER, 2014).

Sabe-se que eventos adversos da vida são fortes preditores de risco para estes transtornos e um significativo número de estudos tem se concentrado nas interações denominadas interações gene-ambiente (GxEs, do inglês, gene x environments) de determinados loci genéticos que estão envolvidos na resposta fisiológica ao estresse (ZANNAS; BINDER, 2014).

O que se pode afirmar, de fato, a partir desses estudos, é que os fenótipos psiquiátricos são multifatoriais e poligênicos, resultantes de uma interação complexa entre os genes envolvidos na resposta ao estresse e os fatores ambientais e emocionais que atuam de modo cumulativo ao longo da vida dos indivíduos (ZANNAS; BINDER, 2014).

Como um dos principais genes moduladores da resposta fisiológica ao estresse, o gene FKBP5 tem sido alvo de estudos, relacionando-o com o ambiente. Diversos trabalhos correlacionam a sua super expressão e consequente alteração na homeostase do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, atribuindo esta cascata de reações à algumas de suas variantes (ZANNAS; BINDER, 2014) (YAYLACI et al., 2016).

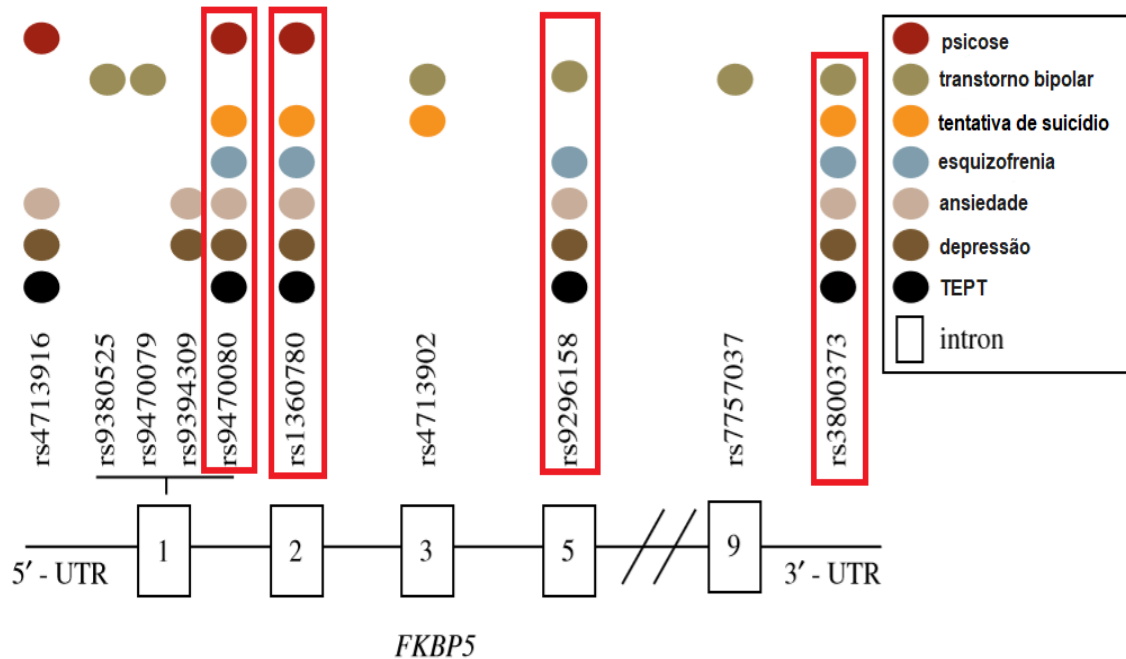
Quatro SNPs (do inglês, single nucleotide polymorphisms) de ID denominados pelo NCBI (GENBANK): rs3800373, rs9296158, rs1360780 e rs9470080, estão especificamente associados às alterações na homeostase do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (Figura 11) (ZANNAS; BINDER, 2014) (YAYLACI et al., 2016).

SNPs (do inglês, single nucleotide polymorphisms) são polimorfismos de um único nucleotídeo, encontrados na sequência de pares de bases da fita de DNA, onde um determinado nucleotídeo da sequência é trocado por outro de forma aleatória (A/T, A/G, A/C, G/C, G/T), podendo estas mudanças e trocas ocorrerem tanto em regiões codificantes (éxons) como em regiões não codificantes de um gene (introns), e serem ou não prejudiciais ao indivíduo (degeneração do código genético) (ALBERTS, 2017).

Foi observado durante os estudos que, os indivíduos portadores dos SNPs rs3800373, rs9296158, rs1360780 e rs9470080 com genótipos os quais os alelos recessivos C, A, T e T estão presentes respectivamente aos SNPs citados acima, estão associados a uma maior indução de transcrição do gene FKBP5 pelo cortisol,

enquanto aqueles que contêm os alelos dominantes A, G, C e C estão associados à uma menor expressão do FKBP5 e maior afinidade ao receptor para glicocorticoide (YAYLACI et al., 2016).

**Figura 11. Representação esquemática dos polimorfismos de nucleotídeo único do gene FKBP5 e sua relação com os distúrbios psiquiátricos**



Em destaque nos retângulos de cor vermelha os quatro SNPs de maior correlação positiva a partir de dados e estudos da comunidade científica.

Fonte: Modificado de (MARRERO et al., 2017).

Analisando os quatro SNPs citados, pôde ser também observado durante os estudos que o polimorfismo de nucleotídeo único de ID rs1360780 presente no íntron 2 do gene é a variante do FKBP5 que mais apresenta a funcionalidade descrita acima, tendo sido esta, tanto em frequência como em funcionalidade mais correlacionada ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos e interações com traumas na infância. Desta forma, é o SNP de foco para esta revisão.

#### 4.6.1 Polimorfismo de risco: ID rs1360780

De maior e mais importante correlação com o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos relacionados a traumas durante a infância, o polimorfismo de ID denominado pelo NCBI (GENBANK): rs1360780 é um polimorfismo de nucleotídeo

único (SNP, do inglês, single nucleotide polymorphism), presente no íntron 2 do gene FKBP5 (Figura 12) (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

Este polimorfismo encontra-se a cerca de 480pb de elementos de resposta a glicocorticoides (GREs, do inglês, glicocorticoides response elements), em uma região extremamente funcional, conhecida pelo termo em inglês: Enhancer, e é característico por possuir os alelos A/T como alelos de risco, e os alelos C/G como alelos de característica protetiva (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

**Figura 12. Representação e localização do polimorfismo de nucleotídeo único rs1360780**



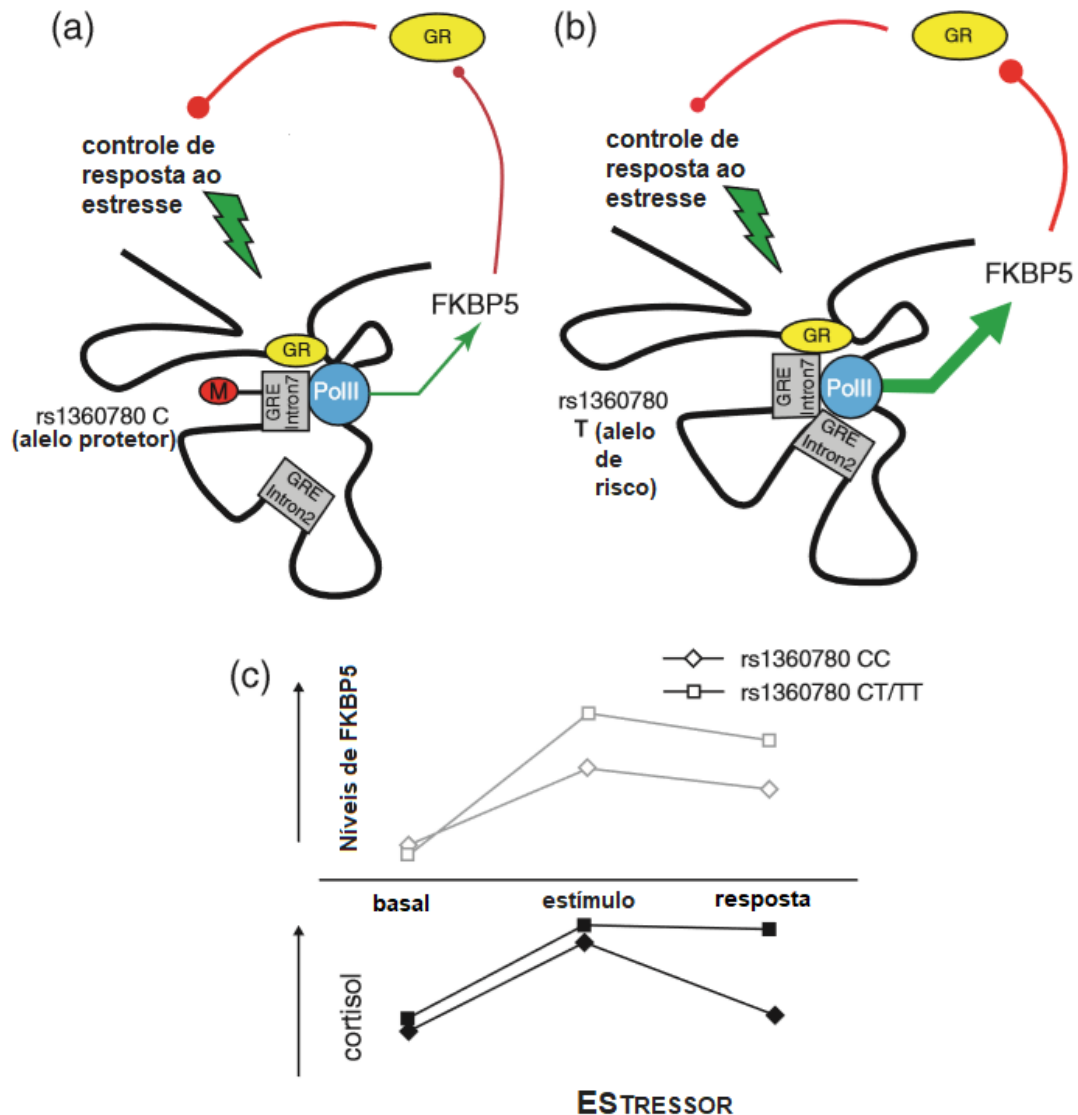
Fonte: Modificado de (GENBANK, 2018).

Classificado como um polimorfismo de risco, o rs1360780 está associado ao aumento da expressão do gene FKBP5 e ao aumento da resistência dos receptores de glicocorticoides ao cortisol. Tais eventos de ocorrência intracelular e mecanismos já citados nos capítulos acima, levam a uma hipercortisolemia ou resposta prolongada ao cortisol após situações de estresse, e com isso, um consequente e significativo aumento dos riscos para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, incluindo e tendo como maior importância a depressão e a síndrome de estresse pós-traumático (Figuras 13 e 14) (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

Em estudos realizados pelo instituto Max Planck, foi observado a partir da análise de expressão de plasmídeos que, em comparação aos alelos de caráter

protetivo, os alelos de risco demonstraram uma maior atividade de indução em relação ao RNAm, bem como uma interação diferenciada do íntron 2 com o sítio inicial de transcrição do gene, o que indicou aos pesquisadores uma alteração conformacional da cromatina. A sequência que continha o alelo de risco A/T foi interpretada como formadora de forma putativa de uma região promotora de denominação TATA box, possivelmente aumentando a transcrição gênica, em relação ao alelo C/G, tornando assim os níveis de concentração da proteína FKBP51 altamente elevados, ou seja, em situação de superexpressão (Figura 13) (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

**Figura 13. Representação Esquemática do polimorfismo rs1360780**

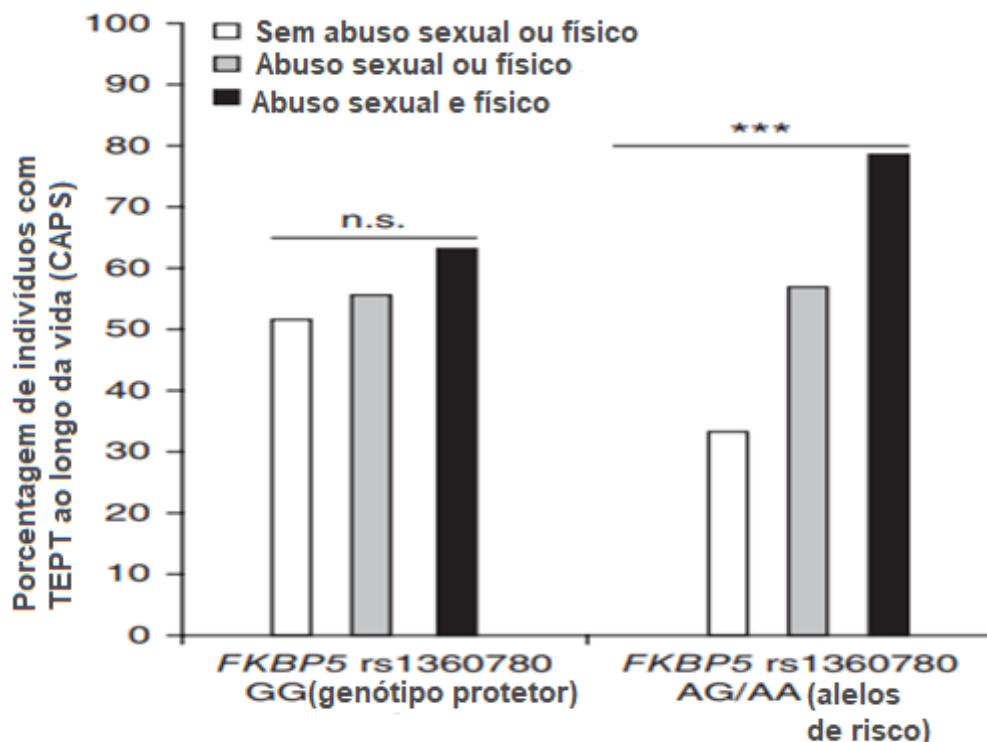


(a) O alelo C, de característica protetora, é caracterizado por um menor contato físico do íntron 2 (elementos de resposta a glicocorticóides) com o sítio inicial de transcrição e consequentemente a uma menor transcrição de FKBP5 induzida pelo estressor. Isso deixa intacto o feedback negativo que é mediado pelas ações do receptor para glicocorticóide nas regiões do cérebro envolvidas na regulação do eixo HPA. (b) Em contraste, o alelo T caracterizado como alelo de risco, promove contato direto do íntron 2 (elementos de resposta a glicocorticóides) com o sítio inicial de transcrição favorecendo a desmetilação induzida por trauma no íntron 7 (elementos de resposta a glicocorticóides), levando a um aumento induzido da transcrição do gene FKBP5 e uma disfunção no feedback negativo mediado pelo receptor de glicocorticóide do eixo HPA. (c) De modo geral, esses efeitos resultam em resistência aos glicocorticóides, que é caracterizada por níveis mais altos de FKBP5 e cortisol.

Fonte: Modificado de (ZANNAS; BINDER, 2014).

Ainda que com diversas inconsistências em relação ao seu mecanismo, e com algumas divergências entre os estudos<sup>1</sup>, pôde ser evidenciado por Klengel et al em 2012, que, a interação entre situações de trauma durante a infância e os portadores dos alelos de risco do polimorfismo rs1360780 foi um preditor fortemente significativo para o desenvolvimento do transtorno de estresse pós traumático, onde, o risco de desenvolvimento do mesmo durante a vida foi significativamente aumentado pela exposição ao trauma nos portadores dos alelos de risco, mas não nos portadores dos genótipos (alelos) protetores. Tais dados evidenciados dão suporte adicional à importância da moderação do risco relacionado ao abuso infantil e ao desenvolvimento do TEPT na vida adulta pelo polimorfismo rs1360780 (Figura 14) (KLENGEL et al., 2012).

**Figura 14. Gráfico da relação dos indivíduos portadores dos alelos de risco e alelos protetores que já passaram por algum sintoma ou crise do Transtorno de Estresse Pós-Traumático**

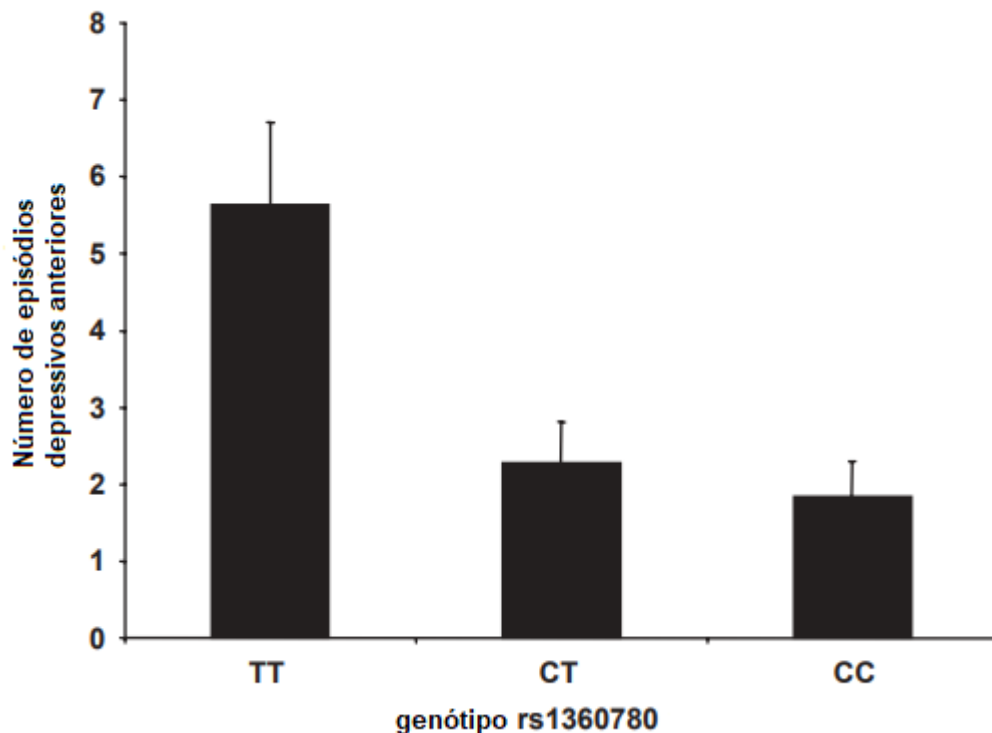


Fonte: Modificado de (KLENGEL et al., 2012)

<sup>1</sup> As divergências se referem ao fato de em alguns estudos, pacientes com TEPT terem demonstrado uma atividade basal mais baixa do eixo HPA, enquanto que em outros estudos não pôde ser observado esse efeito, onde os dados sugeriam que pacientes com TEPT podem ter uma regulação do feedback negativo do eixo HPA mais forte e acentuado do que os controles normais (YAYLACI et al., 2016).

De forma ainda mais consistente que o Transtorno de Estresse Pós-Traumático, pôde ser evidenciado também, em diversos estudos, a presença de uma forte correlação entre o polimorfismo de risco rs1360780 e a depressão, especificamente a depressão maior, onde o número de indivíduos classificados dentro do polimorfismo de ID rs1360780 que já passaram por episódios de depressão sendo portadores dos alelos de risco é maior em relação aos indivíduos portadores dos alelos protetores. Sabe-se que a hiperatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal em indivíduos que passam por episódios depressivos é um dos achados mais consistentes da psiquiatria, e que um percentual significativo de pacientes apresenta concentrações aumentadas de cortisol circulante, (hipercortisolismo), o que de fato, facilita a compreensão da correlação entre os fatores (Figura 15) (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004) (BINDER, 2004).

**Figura 15. Relação entre indivíduos portadores dos alelos de risco e alelos protetores que já passaram por algum sintoma ou crise de depressão maior e algum período de suas vidas**



Fonte: Modificado de (BINDER et al., 2004).

#### 4.6.2 A Relação Entre Traumas na Infância e Alterações Epigenéticas no Gene FKBP5 (íntron 7)

Alterações epigenéticas, especialmente mudanças no padrão de metilação do DNA têm sido relatadas como uma consequência a longo prazo observada em indivíduos que passaram por traumas precoces (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

Pesquisadores do Instituto Max Planck propuseram a partir de estudos clínicos, a hipótese de que a liberação excessiva de glicocorticoides, em especial o cortisol, após a exposição de um indivíduo (portador do um alelo de risco A/T do polimorfismo rs1360780) a uma situação de estresse, sendo esta ocorrida em idade precoce, levaria a mudanças no padrão de metilação do gene FKBP5, estabelecendo assim uma relação positiva entre episódios de traumas infantis e alterações epigenéticas, que resultariam em interferências e transtornos no feedback negativo ultracurto responsável pelo equilíbrio e manutenção da homeostase exercido pela proteína FKBP51, isso levaria a desregulação hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipercortisolemia, aumentando o risco de desenvolvimento de determinados transtornos psiquiátricos (Figura 16) (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

De fato, como indicado em diversos estudos, (KLENGEL et al., 2012; MATOSIN; HALLDORSOTTIR; BINDER 2018; BINDER et al., 2009; BINDER et al., 2004; MARRERO et al., 2017; KOHRT, 2015), incluindo o estudo do Instituto de Psiquiatria Max Planck citado acima, a liberação excessiva de cortisol em resposta a uma situação de estresse de grande magnitude, como a que é encontrada durante maus-tratos e abusos infantis, pode levar a alterações epigenéticas no DNA, classificadas para este caso como uma desmetilação do gene FKBP5, sendo esta ocorrente em elementos de resposta a glicocorticoides (GREs) presentes no íntron 7 do gene, tornando-o assim, ainda mais expresso (Figura 17) (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER., 2014).

No estudo clínico do Instituto Max Planck realizado com indivíduos do Grady Trauma Project<sup>2</sup>, foi realizada a análise da metilação do gene FKBP5 por meio da

---

<sup>2</sup> Desenvolvido por um grupo de pesquisadores que estuda o trauma civil baseado no Grady Memorial Hospital e na Emory University School of Medicine em Atlanta, Geórgia, O Grady Trauma

técnica de pirosequenciamento do DNA genômico pós tratamento com bissulfite (pyrosequencing of bissulfite). O DNA genômico utilizado foi extraído de células do sangue periférico, e o DNA de indivíduos que sofreram abuso sexual e físico quando crianças foi comparado com o DNA de indivíduos que não passaram por nenhum trauma durante a infância (indivíduos controle). Ao todo, o estudo utilizou 76 indivíduos, sendo 46 indivíduos controle e 30 indivíduos que passaram por trauma na infância (KLENGEL; BINDER, 2014).

Foram analisadas as ilhas CpGs próximas ao ponto inicial de transcrição do gene, bem como as regiões próximas aos elementos de resposta à glicocorticoides dos introns 2, 5 e 7, de modo a avaliar os efeitos do polimorfismo rs1360780 e a exposição dos indivíduos ao abuso na infância (de acordo com o CTQ, do inglês, childhood trauma questionnaire<sup>3</sup>), bem como sua interação, na extensão da metilação do DNA nessas três regiões. Foi observada uma interação positiva entre os efeitos do genótipo e o trauma durante a infância sobre o padrão de metilação, especificamente em uma região denominada pelos pesquisadores bin2, contendo 3 ilhas CpGs localizada no íntron 7. Dentre as 3 ilhas CpGs citadas, uma delas localiza-se em uma região de elementos de resposta a glicocorticoides (KLENGEL; BINDER, 2014).

Foi observada também, em portadores dos alelos de risco que foram expostos ao abuso ou trauma durante a infância, uma redução média de 12,3% no padrão de metilação do DNA referente as três ilhas CpGs do íntron 7, em comparação com o outro grupo. Quando correlacionados, os níveis de abuso e/ou trauma infantil (quantificados por meio do childhood trauma Questionnaire (CTQ)), com a média de metilação dessas 3 ilhas CpGs localizadas no íntron 7, foram observadas diferenças significativas nos coeficientes de correlação entre portadores do alelo de risco e portadores do genótipo protetor. Além disto, indivíduos heterozigotos portadores de somente um alelo de risco não diferiram dos portadores do alelo de risco

---

Project é um projeto focado ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático e as implicações clínicas e fisiológicas da exposição ao trauma.

<sup>3</sup> CTQ do inglês, Childhood Trauma Questionnaire é um instrumento (questionário) autoaplicável em adolescentes e adultos que investiga história de abuso e negligência durante a infância. O questionário possui 70 itens e serve como parâmetro de investigação de cinco componentes traumáticos: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional. Possui ainda uma escala controle de minimização/ negação das respostas (OLIVEIRA, STEIN, PEZZI, 2006).

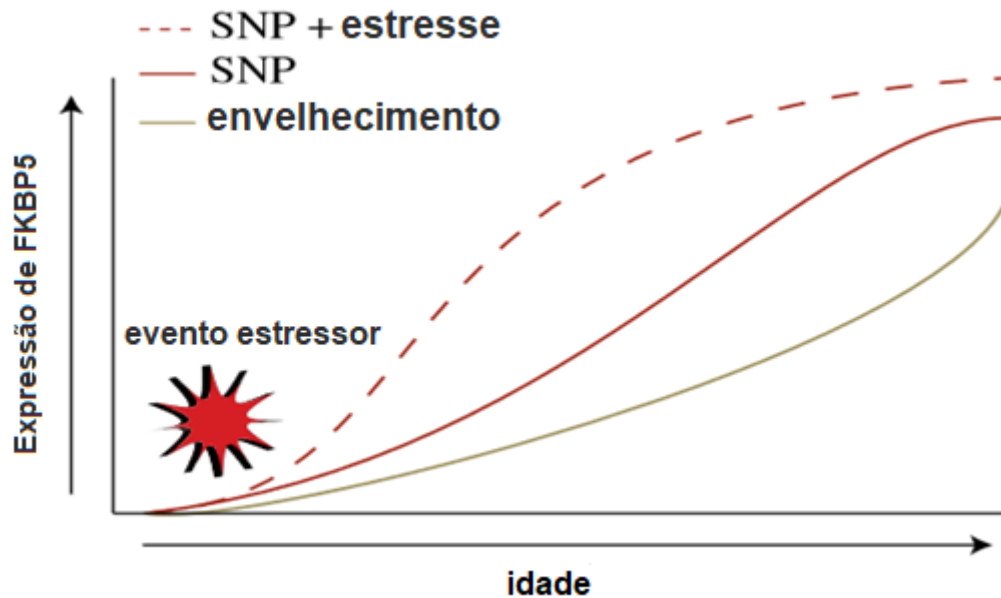
homozigóticos, enfatizando desta forma a severidade dos efeitos que o trauma durante a infância pode causar no padrão de metilação do gene FKBP5 em portadores de alelos de risco, porém, não em portadores dos alelos de características protetoras. (KLENGEL; BINDER, 2014).

Embora a desmetilação do íntron 7 relacionada ao polimorfismo de risco rs1360780 bem como sua relação com o trauma na infância tenha sido evidenciada por esse e por outros estudos, se fez necessária também a comprovação de que a alteração epigenética é realmente associada à traumas na infância, e não a traumas recentes e recorrentes durante a vida adulta dos indivíduos que participaram do estudo (KLENGEL; BINDER, 2014).

Para isso foi explorada a correlação do padrão de metilação das ilhas CpGs do íntron 7 e o número de exposições dos indivíduos portadores dos alelos de risco a algum tipo de trauma durante a vida adulta, com histórico ou não de abuso infantil (grupo controle e grupo teste). Não foi observada qualquer tipo de correlação do padrão de metilação das ilhas CpGs do íntron 7 com o tipo de trauma sofrido durante a vida adulta em ambos os grupos, reforçando a teoria e efeito observado de que somente um trauma precoce e sofrido por um indivíduo durante a infância possui de fato capacidade para causar alterações no padrão de metilação do DNA, sendo independente de uma exposição subsequente a um trauma (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

Este último dado reforça a veracidade e a credibilidade dos estudos realizados, de modo a deixar ainda mais clara a relação entre as alterações epigenéticas recorrentes ao gene FKBP5 e o trauma durante a infância (KLENGEL et al., 2012) (KLENGEL; BINDER, 2014).

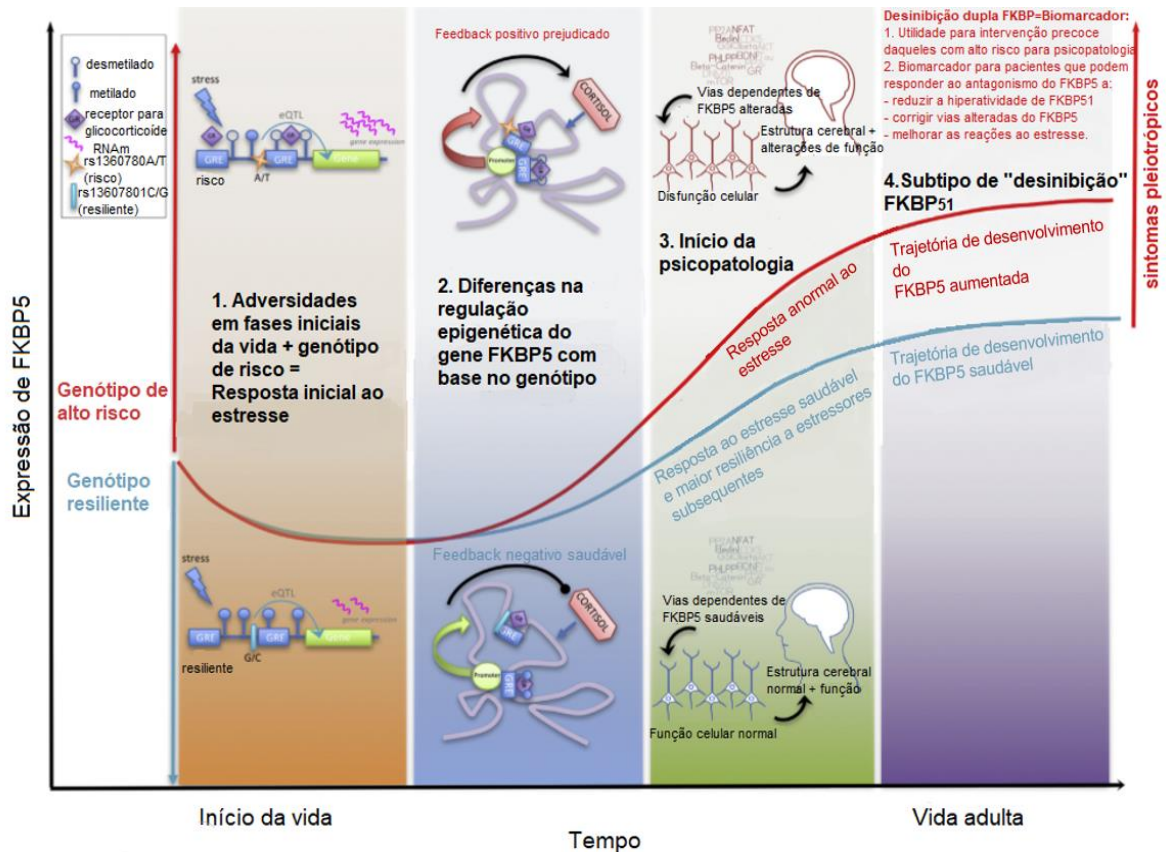
Figura 16. Representação gráfica de como o SNP e o estresse regulam a expressão do FKBP5 por meio do envelhecimento



Juntamente com o envelhecimento, variantes comuns do gene FKBP5 são conhecidas por aumentar a expressão do mesmo. Esses SNPs e sua interação com fatores ambientais (ex. evento de estresse) estão associados à expressão aumentada de FKBP5, levando a um maior risco de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos.

Fonte: Modificado de (MARRERO et al., 2017).

**Figura 17. Representação esquemática de como o gene FKBP5 interage com situações de trauma na infância de modo a aumentar o risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos ao longo da vida**



Interação do gene FKBP5 com situações de trauma na infância de modo a aumentar o risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos ao longo da vida (painel 1). Experiências adversas da vida estão associadas à redução da metilação do DNA em elementos reguladores de glicocorticóides (GREs), o que leva a uma maior responsividade transcrricional de FKBP5 a futuros estressores. Esta redução na metilação do DNA é provavelmente um efeito ativo do receptor de glicocorticóide (Painel 2). Estes efeitos epigenéticos são exacerbados em portadores do polimorfismo de risco (rs1360780) do gene FKBP5 que está associado a uma indução melhorada do RNA mensageiro (ARNm) induzido pelo receptor de glicocorticóides. Ao alterar a responsividade do FKBP5, o alelo A / T também altera a sensibilidade receptor de glicocorticóide e o feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à liberação prolongada de cortisol a cada resposta ao estresse. Isso, por sua vez, aumenta a desmetilação do DNA em GREs, desinibindo ainda mais a transcrição de FKBP5. (Painel 3). Ao longo do tempo, esses mecanismos de feedback prejudicados levariam ao aumento dos níveis de FKBP5 / FKBP51 (possivelmente em vários tecidos) com conseqüências moleculares, celulares e endócrinas. Estes precipitariam alterações precoces associadas à adversidade na estrutura e função do cérebro com impacto comportamental e aumentariam o risco de desenvolvimento de uma série de transtornos psiquiátricos (Painel 4). A dupla desinibição genética e epigenética da FKBP5 pode ser usada como um biomarcador para delinear um subconjunto de pacientes com diagnóstico cruzado que pode se beneficiar de estratégias comuns de prevenção e intervenção.

Fonte: Modificado de (MATOSIN; HALLDORSOTTIR; BINDER, 2018).

## 5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferenças genéticas levam a diferentes conformações da cromatina, e a diferentes interações de regiões caracterizadas como enhancers com o sítio inicial de transcrição do gene. Esta interação resulta em uma ativação transcricional diferencial do gene FKBP5, mediada pelo receptor de glicocorticóides, em resposta a situações de trauma (abuso).

Proposto por diversos estudos e revisado neste trabalho, este seria um mecanismo epigenético que correlaciona os efeitos combinados da exposição ambiental no início da vida (traumas durante a infância) e um polimorfismo genético, sobre o risco de desenvolver distúrbios psiquiátricos relacionados a situações de trauma durante a infância.

As mudanças na estrutura da cromatina observadas na presença do polimorfismo de ID 1360780 incluem regiões em torno de elementos de resposta a glicocorticóides distais (enhancers), que, em conjunto com a concentração de cortisol aumentada (situações de estresse e estado de alerta) e a ligação do mesmo ao receptor de glicocorticóides, levam a alterações nos padrões de metilação do DNA, especificamente no íntron 7 (alteração epigenética decorrente de interações com o meio ambiente). Esta alteração nos padrões de metilação do DNA, classificada como uma desmetilação, leva a uma resposta transcricional do gene FKBP5 ainda maior à ativação do receptor de glicocorticóides (“superexpressão”).

Em concentração elevada no citosol decorrente de sua transcrição e tradução aumentadas, a proteína FKBP51 aumenta ainda mais o circuito de feedback negativo ultracurto existente entre o gene FKBP5 e o receptor de glicocorticóides, levando à uma resistência do mesmo e consequente hipercortisolemia e desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Tais alterações resultam em um maior risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, imunes e metabólicos associados a indivíduos que passaram por situações de trauma durante a infância.

O risco do desenvolvimento de transtornos/distúrbios psiquiátricos está relacionado não somente a uma hipercortisolemia ou alteração do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, como também está relacionado ao fato de que se uma interação entre o genótipo FKBP5 e o trauma precoce pode predispor um indivíduo ao TEPT e

à depressão, esta interação indica estar provavelmente associada à sensibilidade ao estresse em geral, onde, a importância da desinibição do gene FKBP5 para estes mesmos transtornos é apoiada por modelos de roedores que mostram que a transcrição aumentada do mesmo na amígdala é necessária para a indução do comportamento ansioso dependente de estresse, neuropsina e EphB2 em camundongos. Além disso, a responsividade ao estresse é prejudicada em animais knockout de FKBP5.

Tais achados evidenciados pelos estudos citados neste trabalho parecem ser de particular relevância a um organismo em desenvolvimento (infância), uma vez que, os efeitos sobre a metilação do DNA demonstraram se restringir à indivíduos que tiveram exposição a traumas durante a infância, onde estes não foram influenciados por experiências traumáticas na idade adulta ou atual, sugerindo um período sensível de desenvolvimento inicial para estes efeitos epigenéticos.

De acordo com o mecanismo proposto, as variações genéticas moldadas pela evolução podem determinar a adaptação ambiental durante a vida de um indivíduo através de processos epigenéticos, onde, a melhor compreensão dos mesmos é de grande utilidade e importância podendo desta forma, auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos direcionados a esse mecanismo e melhoria na qualidade de vida de pacientes portadores de distúrbios psiquiátricos.

Embora recentes e ainda não aceitos por toda a comunidade científica, os estudos e informações citados nesta revisão bibliográfica indicam uma forte interação entre polimorfismo, trauma durante a infância, alterações epigenéticas e desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos.

É um fato que a desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal e que o aumento da concentração de cortisol circulante (hipercortisolemia) são fatores de risco e fortes preditores para o desenvolvimento de tais distúrbios.

Foi evidenciado durante os estudos, que grande parte dos indivíduos acometidos por estes mesmos distúrbios psiquiátricos passaram por situações de grande estresse durante a infância, sendo estas situações caracterizadas como traumas, e que parte destes mesmos indivíduos eram portadores do polimorfismo de nucleotídeo único rs1360780 do gene FKBP5.

É uma hipótese que, de fato, determinadas alterações tenham sido mediadas por situações de trauma durante a infância, bem como é uma hipótese, embora tenha sido evidenciado nos estudos que estas mesmas alterações ocorram como o mecanismo proposto, mas, continua sendo um fato o importante papel do gene FKBP5 na regulação da afinidade dos receptores de glicocorticoides ao cortisol, e que essa resistência adquirida dos receptores se faz de grande importância para a desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.

O abuso infantil e os distúrbios psiquiátricos como a depressão e o transtorno de estresse pós-traumático ainda são problemas que necessitam de variadas soluções: farmacológicas e educacionais.

## REFERÊNCIAS

A DESCOBERTA do DNA e o projeto genoma. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 51, n. 1, p.1-1, fev. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302005000100001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302005000100001)>. Acesso em: 5 fev. 2018.

AIRES, Margarida de Mello. Fisiologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1335p.

ALBERTS, Bruce et al. **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 1427p.

ALHEIRA, Flávio; BRASIL, Marco Antônio. O papel dos Glicocorticóides na Expressão dos Sintomas de Humor - uma revisão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. [local desconhecido], v. 27, n. 2, p. 177-186, maio/ago. 2005.

ATTWOOD, Benjamin K. et al. Neuropsin leaves EphB2 in the Amygdala to Control Anxiety. **Nature**, [S.l.], v. 473, n. 7347, p.372-375, 20 Apr. 2011. Available from: <<https://www.nature.com/articles/nature09938>>. Access on: 14 May 2018.

BEVILACQUA, Laura. Interaction Between. **Archives of General Psychiatry**, [S.l.], v. 69, n. 1, p.62-82, 1 Jan. 2012. Available from: <<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1107440>>. Access on: 12 May 2018.

BINDER, Elisabeth B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. **Nature Genetics**, [S.l.] v. 36, n. 12, p. 1319-1325, Dec. 2004. Available from: <<https://www.nature.com/articles/ng1479>>. Access on: 12 May 2018.

BINDER, Elisabeth B. et al. Association of FKBP5 Polymorphisms and Childhood Abuse with Risk of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Adults. **Jama**, [S.l.], v. 299, n. 11, p.1291-1305, 19 Mar. 2008. Available from: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/181640>>. Access on: 12 May 2018.

BINDER, Elisabeth B. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. **Psychoneuroendocrinology**, [S.l.] v. 34, n. 1, p. 186-195, Dec. 2009. Available

from: <[http://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530\(09\)00185-1/fulltext](http://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530(09)00185-1/fulltext)>. Access on: 8 Apr. 2018.

BORTOLUZZI, Andressa et al. What can HPA axis-linked genes tell us about anxiety disorders in adolescents? **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, [S.l.], v. 37, n. 4, p.232-237, Dec. 2015. Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-60892015003400232&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892015003400232&lang=pt)>. Access on: 9 Mar. 2018.

CARVALHO, Carolina M. et al. Single-Nucleotide Polymorphisms in Genes Related to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis as Risk Factors for Posttraumatic Stress Disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, [S.l.], v. 174, n. 7, p.671-682, 7 Jul. 2017. Available from: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.b.32564>>. Access on: 9 Mar. 2018.

COSTA, Everton de Brito Oliveira; PACHECO, Cristiane. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, jul. dez. 2013. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/viewFile/5142/13877>>. Acesso em: 15 fev. 2018.

CRIADO-MARRERO, Marangelie et al. Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases. **Philosophical Transactions of The Royal Society B: Biological Sciences**, USA, v. 373, n. 1738, p.1-9, 4 Dec. 2017. Available from: <<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/373/1738/20160532.long>>. Access on: 6 Mar. 2018.

FANTAPPIE, Marcelo. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono**. n. 03, 2003. Disponível em: <<http://revistacarbono.com/artigos/03-epigenetica-e-memoria-celular-marcelofantappie/>>. Acesso em: 15 fev. 2018.

FARRELL, Chloe et al. DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and to early life emotional abuse. **Psychiatry Research**, [S.l.], v. 265, p.341-348, Jul. 2018. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178117320620?via%3Dihub>>. Access on: 8 May 2018.

FIGUEIRA, Ivan; MENDLOWICZ, Mauro. Diagnóstico do transtorno de estresse pós-traumático. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v. 25, supl. 1, p. 12-16, jun. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462003000500004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000500004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 11 mar. 2018.

FILHO, Manuel Alves. Chaperonas, as 'damas de companhia' das proteínas. **Jornal da Unicamp**. Campinas, p. 9-9. 13 out. 2008. Disponível em: <[http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp\\_hoje/ju/outubro2008/ju413pdf/Pag09.pdf](http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/outubro2008/ju413pdf/Pag09.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

FRIES, Gabriel; GASSEN, Nils; REIN, Theo. The FKBP51 Glucocorticoid Receptor Co-Chaperone: Regulation, Function, and Implications in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 18, n. 12, p.2614-2645, 5 Dec. 2017. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751217/pdf/ijms-18-02614.pdf>>. Access on: 8 Mar 2018.

FUDALEJ, Sylwia et al. Association between FKBP5 Functional Polymorphisms and Completed Suicide. **Neuropsychobiology**, [S.l.], v. 72, n. 2, p.126-131, 2015. Available from: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/441659>>. Access on: 2 May. 2018.

GENBANK OVERVIEW. EUA: National Center for Biotechnology Information; 1988-. (NCBI). Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>>. Access on: 3 Mar. 2018.

GOODMAN, Louis S; GILMAN, Alfred Goodman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2079p.

GRASSI-OLIVEIRA, Rodrigo; STEIN, Lilian Milnitsky; PEZZI, Júlio Carlos. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 40, n. 2, p.249-255, abr. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102006000200010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000200010)>. Acesso em: 21 jun. 2018.

GRIFFITHS, Anthony J.F et al. **Introdução à genética**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 712 p.

GUYTON, Arthur C; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1151p.

HARMS, Madeline B. et al. Early life stress, FK506 binding protein 5 gene (FKBP5) methylation, and inhibition-related prefrontal function: A prospective longitudinal study. **Development and Psychopathology**, [S.l.], v. 29, n. 05, p.1895-1903, 22 Nov. 2017. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162190>>. Access on: 4 Feb. 2018.

HERBERT, J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 43, n. 03, p.449-469, 8 May. 2012. Available from: <<https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/cortisol-and-depression-three-questions-for-psychiatry/DF822DA317DD2AD4DBFEA995C1EC9BCB>>. Access on: 18 May 2018

HOLSBOER, Florian M.D.; PhD. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. **Neuropsychopharmacology**, Nova York, v. 23, n.5, p. 477-501, Nov. 2000. Available from: <<https://www.nature.com/articles/1395567>>. Access on: 22 May 2018.

JURUENA, Mario F; CLEARE, Anthony J; PARIANTE, Carmine M. The Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, Glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 189-201, set. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462004000300009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000300009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 21 mar. 2018.

KANG, Cong Bao et al. FKBP Family Proteins: Immunophilins with Versatile Biological Functions. **Neurosignals**, [S.l.], v. 16, n. 4, p.318-325, 2008. Available from: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/123041>>. Access on: 26 Feb. 2018.

KAPCZINSKI, Flávio; MARGIS, Regina. Transtorno de Estresse Pós-Traumático: critérios diagnósticos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Porto Alegre, v. 25, n. p. 3-7, jun, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v25s1/a02v25s1.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2018.

KIM, Yong-ku; HAM, Byung-joo; HAN, Kyu-man. Interactive effects of genetic polymorphisms and childhood adversity on brain morphologic changes in depression. **Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S.l.], p.1-10, Mar. 2018. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584618300496?via%3Dihub>>. Access on: 22 Jun. 2018.

KLENGEL, Torsten et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. **Nature Neuroscience**, [S.l.], v. 16, n. 1, p.33-41, 2 Dec. 2012. Available from: <<https://www.nature.com/articles/nn.3275>>. Access on: 14 Feb. 2018.

KLENGEL, Torsten; BINDER, Elisabeth B. FKBP5 Allele-Specific Epigenetic Modification in Gene by Environment Interaction. **Neuropsychopharmacology**, [S.l.], v. 40, n. 1, p. 244–246, Dec. 2014. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262902/>>. Access on: 15 Feb. 2018.

KLOET, C. S. et al. Assessment of HPA-Axis Function in Posttraumatic Stress Disorder: Pharmacological and non-pharmacological Challenge tests, a review. **Journal of Psychiatric Research**, [S.l.], v. 40, n. 6, p.550-567, Sep. 2006. Available from :<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395605000981>>. Access on: 27 May. 2018.

KOVRT, Brandon A. et al. Cross-cultural gene– environment interactions in depression, post-traumatic stress disorder, and the cortisol awakening response: FKBP5 polymorphisms and childhood trauma in South Asia. **International Review of Psychiatry**, [S.l.], v. 27, n. 3, p.180-196, 4 May. 2015. Available from: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09540261.2015.1020052>>. Access on: 16 May. 2018.

LEISTNER, Carolin; MENKE, Andreas. How to measure glucocorticoid receptor’s sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. **Psychoneuroendocrinology**, [S.l.], v. 91, p.235-260, May. 2018. Available from: <[https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530\(17\)30479-1/fulltext](https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530(17)30479-1/fulltext)>. Access on: 23 Mar. 2018.

LIMA, Eduardo de Paula; ASSUNÇÃO, Ada Ávila. Prevalência e fatores associados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em profissionais de emergência: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [local desconhecido] v. 14, n. 2, p.217-230, jun. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2011000200004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2011000200004)>. Acesso em: 9 mai. 2017.

MANUCK, Stephen B.; MCCAFFERY, Jeanne M. Gene-Environment Interaction. **Annual Review of Psychology**, [S.l.], v. 65, n. 1, p.41-70, 3 Jan. 2014. Available from: <[https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-psych-010213-115100?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=psych](https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-psych-010213-115100?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=psych)>. Access on: 5 Feb. 2018.

MATOSIN, Natalie; HALLDORSOTTIR, Thorhildur; BINDER, Elisabeth B. Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model. **Biological Psychiatry**, [S.l.], v. 83, n. 10, p.821-830, May. 2018. Available from: <[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(18\)30069-6/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(18)30069-6/fulltext)>. Access on: 5 Feb. 2018.

MUNGALL, A. J. et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. **Nature**, [S.l.], v. 425, n. 6960, p.805-811, out. 2003. Available from: <<https://www.nature.com/articles/nature02055>>. Access on: 22 Feb. 2018.

QUEVEDO, João; SILVA, Antônio Geraldo da. (Org.). **Depressão: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 255p.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 992p.

SPIJKER. A.T; ROSSUM. E.F.C van. Glucocorticoid Sensitivity in Mood Disorders. **Psychoneuroendocrinology**, [S.l.] v. 95, n.3, p. 179-186, 2012. Available from: <<https://www.karger.com/Article/FullText/329846>>. Access on: 8 Feb. 2018.

STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 552p.

TOUMA, Chadi, et al. FK506 binding protein 5 shapes stress responsiveness: modulation of neuroendocrine reactivity and coping behavior. **Biological Psychiatry**. [S.l.], v. 70, n. 10, p. 928-936, Nov. 2011. Available from: <[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(11\)00767-0/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(11)00767-0/fulltext)>. Access on: 9 Mar. 2018.

TOZZI, Leonardo et al. Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression. **Neuropsychopharmacology**, [S.l.], v. 43, n. 5, p.1138-1145, 28 Nov. 2017. Available from: <<https://www.nature.com/articles/npp2017290>>. Access on: 19 Mai. 2018.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. **Nature**, [S.l.], v. 171, n. 4356, p. 737-738, Apr. 1953. Available from: <<https://www.nature.com/articles/171737a0>>. Access on: 20 Feb. 2018.

WATSON, James D. et al. **Biologia molecular do gene**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 912 p.

WOCHNIK, Gabriela M. et al. FK506-binding Proteins 51 and 52 Differentially Regulate Dynein Interaction and Nuclear Translocation of the Glucocorticoid Receptor in Mammalian Cells. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 280, n. 6, p.4609-4616, 9 Dec. 2004. Available from: <<http://www.jbc.org/content/280/6/4609.long>>. Access on: 16 Mar. 2018.

XIE, Pingxing et al. Interaction of FKBP5 with Childhood Adversity on Risk for Post-Traumatic Stress Disorder. **Neuropsychopharmacology**, [S.l.], v. 35, n. 8, p.1684-1692, 14 Apr. 2010. Available from: <<https://www.nature.com/articles/npp201037>>. Access on: 28 Jun. 2018.

YAYLACI, Fatima Tuba et al. The interactive effects of child maltreatment and the FK506 binding protein 5 gene (FKBP5) on dissociative symptoms in adolescence. **Development and Psychopathology**, [S.l.], v. 29, n. 03, p.1105-1117, 20 Oct. 2016.

ZANNAS, A.S; BINDER Elisabeth B. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. **Genes Brain and Behavior**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 25–37, Jan. 2014. Available from: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/gbb.12104>>. Access on: 9 Apr. 2018.

## ANEXO A – Childhood Trauma Questionnaire

**Childhood Traumatic Events Scale**

For the following questions, answer each item that is relevant. Be as honest as you can. Each question refers to any event that you may have experienced **prior to the age of 17**.

1. Prior to the age of 17, did you experience a death of a very close friend or family member? \_\_\_\_\_ If yes, how old were you? \_\_\_\_\_  
 If yes, how traumatic was this? (using a 7-point scale, where 1 = not at all traumatic, 4 = somewhat traumatic, 7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_  
 If yes, how much did you confide in others about this traumatic experience at the time? (1 = not at all, 7 = a great deal) \_\_\_\_\_
2. Prior to the age of 17, was there a major upheaval between your parents (such as divorce, separation)? \_\_\_\_\_ If yes, how old were you? \_\_\_\_\_  
 If yes, how traumatic was this? (where 7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_  
 If yes, how much did you confide in others? (7 = a great deal) \_\_\_\_\_
3. Prior to the age of 17, did you have a traumatic sexual experience (raped, molested, etc.)? \_\_\_\_\_ If yes, how old were you? \_\_\_\_\_  
 If yes, how traumatic was this? (7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_  
 If yes, how much did you confide in others? (7 = a great deal) \_\_\_\_\_
4. Prior to the age of 17, were you the victim of violence (child abuse, mugged or assaulted -- other than sexual)? \_\_\_\_\_ If yes, how old were you? \_\_\_\_\_  
 If yes, how traumatic was this? (7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_  
 If yes, how much did you confide in others? (7 = a great deal) \_\_\_\_\_
5. Prior to the age of 17, were you extremely ill or injured? \_\_\_\_\_ If yes, how old were you? \_\_\_\_\_  
 If yes, how traumatic was this? (7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_  
 If yes, how much did you confide in others? (7 = a great deal) \_\_\_\_\_
6. Prior to the age of 17, did you experience any other major upheaval that you think may have shaped your life or personality significantly? \_\_\_\_\_ If yes, how old were you? \_\_\_\_\_  
 If yes, what was the event? \_\_\_\_\_  
 If yes, how traumatic was this? (7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_  
 If yes, how much did you confide in others? (7 = a great deal) \_\_\_\_\_

### Recent Traumatic Events Scale

For the following questions, again answer each item that is relevant and again be as honest as you can. Each question refers to any event that you may have experienced **within the last 3 years**.

1. Within the last 3 years, did you experience a death of a very close friend or family member?  
\_\_\_\_\_
 

If yes, how traumatic was this? (1 = not at all traumatic, 7 = extremely traumatic) \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others about the experience at the time? (1 = not at all, 7 = a great deal) \_\_\_\_\_
2. Within the last 3 years, was there a major upheaval between you and your spouse (such as divorce, separation)? \_\_\_\_\_
 

If yes, how traumatic was this? \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others? \_\_\_\_\_
3. Within the last 3 years, did you have a traumatic sexual experience (raped, molested, etc.)? \_\_\_\_\_
 

If yes, how traumatic was this? \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others? \_\_\_\_\_
4. Within the last 3 years, were you the victim of violence (other than sexual)? \_\_\_\_\_
 

If yes, how traumatic was this? \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others? \_\_\_\_\_
5. Within the last 3 years, were you extremely ill or injured? \_\_\_\_\_
 

If yes, how traumatic was this? \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others? \_\_\_\_\_
6. Within the last 3 years, has there been a major change in the kind of work you do (e.g., a new job, promotion, demotion, lateral transfer)? \_\_\_\_\_
 

If yes, how traumatic was this? \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others? \_\_\_\_\_
7. Within the last 3 years, did you experience any other major upheaval that you think may have shaped your life or personality significantly? \_\_\_\_\_
 

If yes, what was the event? \_\_\_\_\_

If yes, how traumatic was this? \_\_\_\_\_

If yes, how much did you confide in others? \_\_\_\_\_