

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

ELLEN SCOTTON

**MODULAÇÃO GLUTAMATÉRGICA, CONTROLE DA NEUROINFLAMAÇÃO E
INDUÇÃO DA SINAPTOGÊNESE COMO MECANISMOS CENTRAIS
NO EFEITO ANTIDEPRESSIVO RÁPIDO DA (R)-CETAMINA:
FOCO SOBRE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS**

Porto Alegre

2024

ELLEN SCOTTON

**MODULAÇÃO GLUTAMATÉRGICA, CONTROLE DA NEUROINFLAMAÇÃO E
INDUÇÃO DA SINAPTOGÊNESE COMO MECANISMOS CENTRAIS
NO EFEITO ANTIDEPRESSIVO RÁPIDO DA (R)-CETAMINA:
FOCO SOBRE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Farmacologia e Terapêutica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriane Ribeiro Rosa
Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Colombo

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Scotton, Ellen
MODULAÇÃO GLUTAMATÉRGICA, CONTROLE DA
NEUROINFLAMAÇÃO E INDUÇÃO DA SINAPTOGÊNESE COMO
MECANISMOS CENTRAIS NO EFEITO ANTIDEPRESSIVO RÁPIDO DA
(R)-CETAMINA: FOCO SOBRE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS /
Ellen Scotton. -- 2024.

181 f.

Orientadora: Adriane Ribeiro Rosa.

Coorientador: Rafael Colombo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Depressão Resistente ao Tratamento. 2. Estresse
Crônico Variável . 3. (R)-cetamina. 4. Proteômica . 5.
Sinaptogênese. I. Ribeiro Rosa, Adriane, orient. II.
Colombo, Rafael, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ellen Scotton

**MODULAÇÃO GLUTAMATÉRGICA, CONTROLE DA NEUROINFLAMAÇÃO E
INDUÇÃO DA SINAPTOGÊNESE COMO MECANISMOS CENTRAIS
NO EFEITO ANTIDEPRESSIVO RÁPIDO DA (R)-CETAMINA:
FOCO SOBRE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Farmacologia e Terapêutica.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Rosane Gomez - PPG Farmacologia e Terapêutica/UFRGS

Prof^ª. Dr^ª. Nadja Schröder PPG Fisiologia/UFRGS

Prof. Dr. Gabriel Rodrigo Fries - University of Texas Health Science Center

Prof^ª. Dr^ª. Adriane Ribeiro Rosa - UFRGS (orientadora)

A todos os pacientes deprimidos que anseiam por dias melhores.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Adriane Ribeiro Rosa, e ao meu co-orientador, Prof. Rafael Colombo, por terem acreditado nas minhas ideias e me incentivado a executá-las.

Aos professores, colegas e egressos do Laboratório de Psiquiatria Molecular que fizeram parte da minha trajetória e, de alguma forma, contribuíram de forma científica ou pessoal, para a concretização deste trabalho. De modo especial, agradeço aos que colaboraram com a execução do modelo animal e à Paola Ziani, que compartilhou comigo a vivência do doutorado.

Aos colaboradores externos, Profa. Dra. Scheila de Avila e Silva e seus alunos do Laboratório de Bioinformática da UCS pela participação nas análises *in silico*, e ao Cid D'ávila pelas ilustrações da nossa revisão narrativa. Ao Prof. Dr. Paulo Schneider e seus alunos do Laboratório de Catálise Molecular da UFRGS, que realizaram a extração da (R)-cetamina e ao Dr. Michel Batista e demais equipe da Fiocruz-PR, que conduziram a avaliação proteômica, viabilizando a construção do artigo experimental desta tese.

À equipe do CREAL, que me deu todo o suporte necessário para a realização do modelo animal, e principalmente à Fernanda Mello, uma profissional e ser humano ímpar. De modo especial, também agradeço à Daniela Campagnol pelo suporte prestado durante minhas atividades na UEA e pela amizade fortalecida em meio aos desafios enfrentados.

Às amigas que permanecem comigo há mais de 10 anos, desde o início da minha trajetória acadêmica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre:

Bruna Maria Ascoli, meu xuxu, minha irmã de alma. Não há palavras suficientes para que eu possa agradecer TUDO o que fizeste por mim, em todos os âmbitos da minha vida. Obrigada por ter me ensinado tanto, por ter me reerguido todas as vezes que caí, e por ter vibrado a cada pequena conquista. Meu amor por ti é imensurável e sem fim.

Giovana Bristot, com quem compartilhei tantos desafios, tristezas e alegrias, e que sempre me foi exemplo de competência, integridade e amizade incondicional. Obrigada por ter colaborado tanto com meu crescimento pessoal e profissional, por todas as conversas, conselhos e pelo teu acolhimento nos momentos difíceis. Ainda em tempo, presto meu agradecimento especial pelo pedacinho da tua essência que esta tese carrega. Tu moras no meu coração, nega.

Bianca Pfaffenseller, que mesmo à distância, continua presente, e a quem eu devo muitos aprendizados ao longo desse caminho. És uma grande inspiração para mim.

Mailton Vasconcelos e Dirson Stein, dupla querida e extremamente competente, que além de ter me ajudado a resolver tantas questões científicas, fizeram florescer uma relação sólida de amizade... vocês têm um coração gigante e estarão sempre comigo.

Ao Josimar Macedo de Castro, colega de longa data que me auxiliou nas análises estatísticas complexas, e ao longo do último ano, se tornou um amigo muito especial.

Ao Everaldo Almeida, secretário do Centro de Pesquisa Experimental, que com tanto carinho, sempre me orientou nas atividades administrativas a serem realizadas, e com seu carisma, tornou mais leve os meus dias no CPE.

Às meninas do Escritório de Projetos do HCPA, Simone Merkel, Graciele Freitas, Fernanda Silva, Amanda Lopes e Tamires Neves Sá com quem compartilhei tantos anseios e alegrias, e que foram muitas vezes, meu ombro amigo em meio às tempestades.

Ao casal de amigos, Sabrina Dreschler e Pablo Silveira, que eu tanto admiro e tenho o prazer de compartilhar a vida, agradeço pelo amor e parceria de sempre.

Aos meus vizinhos, Gisele e Eduardo Polessello, pela disponibilidade, carinho e companheirismo durante todos esses anos. Meu agradecimento especial por terem sido rede de apoio, desde a minha chegada em Porto Alegre.

Aos meus pais, Maria Anita e Paulo, minhas irmãs, Érica e Édna e suas famílias, que são um presente de Deus na minha vida. Agradeço pelo suporte, por terem permanecido ao meu lado, e por me inspirarem a crescer. Aos meus sobrinhos queridos, Lucas, Ana Laura, Rafaela, Bruna e Roberta... que eu possa ser nas suas vidas, o mesmo exemplo que as suas mães foram pra mim. A todos vocês, agradeço pelo amor e pela presença constante, independente da distância.

Aos amores da minha vida, Ryan e Olivia Mancilha, Isadora e Bartô, por serem o meu porto seguro, o meu motivo para seguir em frente, todos os dias. Obrigada pela compreensão, pelo suporte, pela força, por estarem sempre comigo, por me ensinarem tanto sobre o amor, e sobre o que realmente tem valor nessa vida. Obrigada por nós... Eu amo vocês. Infinito.

À minha amada tia, Antonieta Ongaratto, que certamente estaria comemorando essa conquista de corpo presente, se não tivesse partido tão cedo. Tu nunca serás esquecida, e viverás para sempre no meu coração. Agradeço pelo teu exemplo em vida, e por me guardar sempre, lá do céu.

À Neide Trevisol, um ser humano abençoado, agradeço por todos os pedidos entregues à Mãe pelas tuas orações, e por todas as palavras de consolo que já me disseste.

Por fim, e acima de tudo, a Deus e à Nossa Senhora, por terem guiado meus passos, iluminado o meu caminho e me dado entendimento para lidar com todas as adversidades. Sem a Vossa Graça e proteção, eu nada seria.

*Darkness lasts not even for one second when you turn on
the light.*

(Marie-Laure LeBlanc, *All the Light We Cannot See*)

RESUMO

A Depressão Maior (DM) é uma doença crônica e incapacitante, que apresenta elevadas taxas de resistência ao tratamento. Sua neurobiologia é complexa, e a exposição ao estresse sustentado representa um fator de risco importante na manifestação da doença. A cetamina, uma mistura racêmica de dois enantiômeros, (R)-cetamina e (S)-cetamina, é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) que manifesta propriedades antidepressivas em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), apesar dos efeitos adversos inerentes ao seu uso. Em contrapartida, evidências pré-clínicas indicam que, dentre esses compostos, a (R)-cetamina exerce um efeito antidepressivo mais potente e duradouro, além de apresentar um perfil de segurança encorajador. Assim, os estudos desta tese tiveram como objetivo estudar os mecanismos subjacentes ao efeito antidepressivo rápido da cetamina racêmica e de seus enantiômeros, além de investigar os alvos moleculares associados à resposta ao tratamento com (R)-cetamina em ratos Wistar suscetíveis ao protocolo de estresse crônico variável (CVS). No primeiro capítulo conduzimos uma revisão narrativa, compilando os principais mecanismos da cetamina racêmica e de seus enantiômeros envolvendo o bloqueio dos NMDARs, subsequente ativação dos receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazol propiônico (AMPArs) e de vias de sinalização intracelular que promovem a sinaptogênese, bem como discutimos os efeitos adversos destes fármacos, enfatizando o potencial terapêutico e melhor perfil de segurança da (R)-cetamina no manejo da DRT. No segundo capítulo, realizamos uma análise *in silico*, demonstrando que a (R)-cetamina regula diferencialmente alvos envolvidos na modulação microglial (receptores do fator de crescimento transformante beta tipo 1 (TGF- β 1) e ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL)), e na sinaptogênese (cinase regulada por sinais extracelulares (ERK)). Por fim, no terceiro capítulo, o comportamento tipo-anedônico foi induzido em animais suscetíveis ao protocolo de CVS, os quais apresentaram expressão diminuída de galectina 1 (Gal-1) e do receptor neuronal de pentraxina (Nptxr), apontando para um possível prejuízo em processos biológicos modulados pela (R)-cetamina no capítulo 2. Por fim, identificamos uma assinatura molecular subjacente à resposta ao tratamento com (R)-cetamina. Os animais respondedores apresentaram nove proteínas diferencialmente expressas (DEPs), envolvidas na modulação de processos como estresse oxidativo, metabolismo energético, sinaptogênese, arborização dendrítica, neuroinflamação, expressão gênica e comprimento dos telômeros, convergindo para temas biológicos amplamente documentados na fisiopatologia da DM. Dentre as DEPs, foram identificadas a anexina 5 (Anxa5) e o regulador da via de sinalização TOR (Tipr1), alvo de rapamicina, reafirmando, respectivamente, o papel central da modulação da neuroinflamação e da sinaptogênese para a ocorrência da resposta antidepressiva à (R)-cetamina, em conformidade com evidências previamente discutidas nos capítulos anteriores. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a aplicar uma abordagem semântica associada à biologia de sistemas para identificação de biomoléculas envolvidas nos efeitos antidepressivos da cetamina e de seus enantiômeros, bem como é o primeiro a avaliar a resposta ao tratamento com (R)-cetamina apontando alvos subjacentes ao seu efeito antidepressivo rápido. Em suma, considerando o potencial terapêutico e perfil de segurança promissor da (R)-cetamina, nossos estudos evidenciam singularidades desse composto em relação à cetamina e à (S)-cetamina, lançando luz sobre novos possíveis alvos terapêuticos para o manejo da DRT.

Palavras-chave: Depressão Resistente ao Tratamento; Estresse Crônico; Cetamina; (R)-cetamina; Proteômica; Mecanismo Molecular; Neurotransmissão Glutamatérgica; Neuroinflamação; Sinaptogênese.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a chronic and disabling disease that presents high rates of treatment resistance. Its neurobiology is complex, and exposure to sustained stress represents a significant risk factor in the manifestation of the illness. Ketamine, a racemic mixture of two enantiomers, (R)-ketamine and (S)-ketamine, is an N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antagonist that manifests antidepressant properties in patients with Treatment-Resistant Depression (TRD), despite the adverse effects inherent to its use. On the other hand, preclinical evidence indicates that among these compounds, (R)-ketamine exerts a more potent and long-lasting antidepressant effect and presents an encouraging safety profile. Thus, the papers comprised in this thesis aimed to study the mechanisms underlying the rapid antidepressant effect of racemic ketamine and its enantiomers, in addition to investigating the molecular targets associated with the treatment response to (R)-ketamine in Wistar rats susceptible to the chronic variable stress protocol (CVS). In the first chapter, we conducted a narrative review, compiling the main mechanisms of racemic ketamine and its enantiomers involving the blockade of NMDAR, subsequent activation of alpha-amino-3-hydroxy-methyl-5-4-isoxazole propionic receptors (AMPA) and intracellular signaling pathways promoting synaptogenesis, as well as discuss the adverse effects of these drugs, emphasizing the therapeutic potential and better safety profile of (R)-ketamine in the management of TRD. In the second chapter, we performed an *in silico* analysis, demonstrating that (R)-ketamine differentially regulates targets involved in microglial modulation (transforming growth factor beta type 1 (TGF- β 1) receptors and receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANKL)), and in synaptogenesis (extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Finally, in the third chapter, anhedonic-like behavior was induced in animals susceptible to the CVS protocol, which showed decreased expression of galectin 1 (Gal-1) and the neuronal pentraxin receptor (Nptxr), pointing to a possible impairment of biological processes modulated by (R)-ketamine in chapter two. Finally, we identified a molecular signature underlying the response to (R)-ketamine treatment. The responding animals presented nine differentially expressed proteins (DEPs) involved in the modulation of processes such as oxidative stress, energy metabolism, synaptogenesis, dendritic arborization, neuroinflammation, gene expression, and telomere length, converging on biological themes widely documented in the pathophysiology of DM. Among the DEPs, annexin 5 (Anxa5) and the regulator of the rapamycin target signaling pathway (Tipr1) were identified, reaffirming, respectively, the central role of modulating neuroinflammation and synaptogenesis for the occurrence of the antidepressant response to (R)-ketamine, by evidence previously discussed in previous chapters. To our knowledge, this is the first work applying a semantic approach associated with systems biology to identify biomolecules involved in the antidepressant effects of ketamine and its enantiomers, as well as being the first to evaluate the response to treatment with (R)-ketamine first to assess the response to (R)-ketamine treatment, proposing targets underlying its rapid antidepressant effect. In sum, considering the therapeutic potential and promising safety profile of (R)-ketamine, our studies highlight unique features of this compound concerning ketamine and (S)-ketamine, shedding light on new possible therapeutic targets for managing TRD.

Keywords: Treatment-Resistant Depression; Chronic Stress; Ketamine; (R)-ketamine; Proteomics; Molecular Mechanism; Glutamatergic Neurotransmission; Neuroinflammation; Synaptogenesis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Anos de vida perdidos por morte prematura ou por incapacidade em decorrência de transtornos mentais no mundo.....	4
Figura 2. Principais mecanismos implicados na neurobiologia da DM.....	7
Figura 3. Representação esquemática da resposta ao estresse via ativação do eixo HPA.....	9
Figura 4. Desinibição cortical e ativação de vias de sinalização intracelular mediadas pelo efeito antidepressivo da cetamina.	13
Figura 5. Estrutura química da cetamina racêmica e de seus enantiômeros.	14
Figura 6. Implicações biológicas e comportamentais do protocolo de CVS.....	18
Figura 7. Representação da análise proteômica quantitativa por LC-MS/MS.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Componentes mais frequentes em protocolos de CVS com ratos.....	17
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	corticotrofina ou hormônio adrenocorticotrófico (do inglês <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AD	doença de Alzheimer (do inglês <i>Alzheimer's disease</i>)
AMPARs	receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (do inglês <i>glutamatergic α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptors</i>)
AMY	amígdala
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anxa5	anexina 5 (do inglês <i>annexin A5</i>)
BH4	tetrahidrobiopterina
BDNF	fator neurotrófico derivado do encéfalo (do inglês <i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
CPF	córtex pré-frontal
CRH	hormônio liberador de corticotrofina (do inglês <i>corticotropin releasing hormone</i>)
CSDS	estresse crônico de derrota social (do inglês <i>chronic social defeat stress</i>)
CUMS	estresse crônico imprevisível leve (do inglês <i>chronic unpredictable mild stress</i>)
CVS	estresse crônico variável (do inglês <i>chronic variable stress</i>)
DALY	anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (do inglês <i>disability-adjusted life years</i>)
DAT	transportadores de dopamina (do inglês <i>dopamine transporter</i>)

DEPs	proteínas diferencialmente expressas (do inglês <i>differentially expressed proteins</i>)
DM	Depressão Maior
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EAATs	transportadores de aminoácidos excitatórios (do inglês <i>excitatory amino acid transporters</i>)
eEF2	fator de alongação eucariótico 2 (do inglês <i>eukaryotic elongation factor 2</i>)
ERK	cinase regulada por sinais extracelulares (do inglês <i>extracellular signal-regulated kinase</i>)
EROs	espécies reativas de oxigênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	ácido gama-aminobutírico (do inglês <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
Gal-1	galectina 1
GCs	glicocorticoides
GluA1	<i>receptor de glutamato 1</i>
G6pd	glicose-6-fosfato desidrogenase (do inglês <i>glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>)
Grm5	receptor metabotrópico de glutamato 5 (do inglês <i>metabotropic glutamate receptor 5</i>)
GWAS	estudos de associação genômica ampla (do inglês <i>genome-wide association studies</i>)
HnRNP	ribonucleoproteína heterogênea (do inglês <i>heterogeneous nuclear ribonucleoprotein</i>)

HPA	hipotálamo-pituitária-adrenal (do inglês <i>hypothalamic–pituitary–adrenal</i>)
HYP	hipocampo
IDO	indoleamina 2,3-dioxigenase
IFNs	interferons
IL	interleucina
iNOS	óxido nítrico sintase induzível (do inglês <i>inducible nitric oxide synthase</i>)
IRNDs	inibidores da recaptação de noraepinefrina e dopamina
IRSNs	inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina
ISRSs	inibidores seletivos da recaptação de serotonina
LC-MS/MS	cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (do inglês <i>liquid chromatography with tandem mass spectrometry</i>)
LH	hipotálamo lateral (do inglês <i>lateral hypothalamus</i>)
LHb	habenula lateral (do inglês <i>lateral habenula</i>)
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MAPK	proteína cinase ativada por mitógeno (do inglês <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
Me1	enzima málica 1 (do inglês <i>malic enzyme 1</i>)
MIP-1	proteína inflamatória de macrófago 1 (do inglês <i>macrophage inflammatory protein-1</i>)
NAc	núcleo <i>accumbens</i>
NADPH	fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (do inglês <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
Ncam1	molécula de adesão de células neurais 1 (do inglês <i>neural cell adhesion molecule 1</i>)

NET	transportadores de noradrenalina (do inglês <i>noradrenaline transporter</i>)
NF- κB	fator nuclear κ B (do inglês <i>nuclear factor-κB</i>)
NMDARs	receptores N-metil-D-aspartato (do inglês <i>N-methyl-D-aspartate receptors</i>)
Nrf2	fator nuclear-eritroide 2 relacionado ao fator 2 (do inglês <i>nuclear factor erythroid 2 - related factor 2</i>)
Nptxr	receptor neuronal de pentraxina (do inglês <i>neuronal pentraxin receptor</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	proteína C reativa
PET	tomografia por emissão de pósitrons (do inglês <i>positron emission tomography</i>)
PP2A	proteína fosfatase 2 ^a (do inglês <i>protein phosphatase 2A</i>)
PSD95	proteína de densidade pós-sináptica 95 (do inglês <i>postsynaptic density protein 95</i>)
RANKL	ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (do inglês <i>receptor activator of NF-κB (RANK) ligand</i>)
RBPs	proteínas de ligação ao RNA (do inglês <i>RNA-binding proteins</i>)
RGs	receptores de glicocorticoides
Safb	<i>scaffold attachment factor B</i>
Sarm1	alfa estéril e motivo TIR contendo 1 (<i>sterile alpha and TIR motif containing 1</i>)
SERT	transportadores de serotonina (do inglês <i>serotonin transporter</i>)
SNC	sistema nervoso central
SYN1	sinapsina 1 (do inglês <i>synapsin I</i>)
TGF-β1	fator de crescimento transformante beta tipo 1 (do inglês <i>transforming growth factor beta 1</i>)
TIR	receptor Toll/interleucina-1 (do inglês <i>Toll/interleukin-1 receptor</i>)

Tipr1	regulador da via de sinalização TOR (do inglês <i>TOR signaling pathway regulator-like</i>)
TNF	fator de necrose tumoral (do inglês <i>tumor necrosis factor</i>)
TPS	teste de preferência por sacarose
TrkB	receptor tirosina cinase B (do inglês <i>tyrosine kinase receptor B</i>)
Ttyh1	<i>tweety-homolog 1</i>
VTA	área tegmental ventral (do inglês <i>ventral tegmental area</i>)

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	1
PARTE I.....	3
1 INTRODUÇÃO	4
1.1. DEPRESSÃO MAIOR.....	4
1.1.1 Suscetibilidade Genética e Fatores Ambientais	6
1.1.2 Resposta ao Estresse, Inflamação e Resistência Farmacológica	8
1.2 ANTIDEPRESSIVOS DE AÇÃO RÁPIDA	11
1.2.1 Cetamina racêmica e seus enantiômeros	11
1.3 MODELO ANIMAL DE ESTRESSE CRÔNICO VARIÁVEL (CVS) E O COMPORTAMENTO TIPO-ANEDÔNICO	16
1.4 BIOLOGIA DE SISTEMAS E ANÁLISE PROTEÔMICA	19
1.5 JUSTIFICATIVA.....	23
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
PARTE II	26
3 ARTIGOS CIENTÍFICOS	27
3.1 CAPÍTULO 1	27
3.1 CAPÍTULO 2	49
3.3 CAPÍTULO 3	59
PARTE III.....	122
4. DISCUSSÃO.....	123
5. CONCLUSÃO	134
REFERÊNCIAS	135
ANEXOS.....	155
ANEXO A: Carta de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais - Projeto #41720	155
ANEXO B: Artigos científicos publicados em autoria ou coautoria durante o período do doutorado, os quais não estão relacionados diretamente à tese.	156

APRESENTAÇÃO

A presente tese teve como proposta estudar o efeito antidepressivo rápido da cetamina racêmica e de seus enantiômeros – (S)-cetamina e (R)-cetamina – de modo a: 1) Integrar os mecanismos de ação descritos na literatura em relação aos respectivos fármacos; 2) Identificar possíveis benefícios no uso da (R)-cetamina para o manejo da Depressão Resistente ao Tratamento; 3) Detectar particularidades do mecanismo de ação da (R)-cetamina em relação à cetamina racêmica e (S)-cetamina; 4) Lançar luz sobre proteínas moduladas na resposta rápida ao tratamento com (R)-cetamina; 5) Sugerir alvos moleculares que possam embasar o desenvolvimento de esquemas terapêuticos. Para tal, esta tese de doutorado está organizada em três partes, conforme a seguir:

Parte I: Introdução e Objetivos;

Parte II: Resultados, os quais estão apresentados na forma de três artigos científicos, divididos em capítulos: O primeiro se refere a uma revisão narrativa intitulada “*Is (R)-ketamine a potential therapeutic agent for treatment-resistant depression with less detrimental side effects? A review of molecular mechanisms underlying ketamine and its enantiomers*”, no qual abordamos a fisiopatologia da Depressão Maior, compilamos os principais mecanismos antidepressivos da cetamina racêmica e de seus enantiômeros – (R)-cetamina e (S)-cetamina – bem como discutimos os efeitos adversos destes fármacos, enfatizando o potencial terapêutico e melhor perfil de segurança da (R)-cetamina no manejo da Depressão Resistente ao Tratamento; o segundo consiste em uma análise *in silico* intitulada “*Differentially regulated targets in the fast-acting antidepressant effect of (R)-ketamine: A systems biology approach*”, em que realizamos uma varredura semântica da literatura e, através da abordagem de biologia de sistemas, destacamos biomoléculas que apresentam regulação compartilhada pela cetamina e seus enantiômeros, além de identificarmos alvos modulados especificamente pela (R)-cetamina; e por fim, o terceiro artigo, de cunho experimental, intitulado “*Molecular signature underlying (R)-ketamine rapid antidepressant response on CVS-induced anhedonic-like behavior*”, onde exploramos o comportamento tipo-anedônico induzido pela exposição a um protocolo de estresse crônico variável e, a partir de uma análise proteômica, discutimos a assinatura molecular subjacente à resposta antidepressiva rápida ao tratamento com (R)-cetamina.

Parte III: Discussão, Conclusão, Referências citadas na Parte I e na Parte III, e Anexos. A seção de Anexos compreende: a) Carta de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (Anexo A); b) Artigos científicos publicados em autoria ou coautoria durante o período

do doutorado, os quais não estão diretamente associados ao tema da tese (Anexo B). Os trabalhos que compõem esta tese foram desenvolvidos entre os anos de 2019 e 2023 no Laboratório de Psiquiatria Molecular, localizado no Centro de Pesquisas Experimentais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob orientação da Prof^a. Adriane Ribeiro Rosa e co-orientação do Prof. Rafael Colombo. Este estudo foi apoiado pelos fundos brasileiros CNPq [305707-2015/09] e FIPE-HCPA.

PARTE I

Introdução e Objetivos

1 INTRODUÇÃO

1.1. DEPRESSÃO MAIOR

A Depressão Maior (DM) é um transtorno psiquiátrico grave e crônico que afeta cerca de 4,4% da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) e está associado a uma condição de intenso sofrimento pessoal. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DM é considerada a principal causa de incapacidade na população em geral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), como pode ser visualizado na Figura 1 (GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS, 2022). Ademais, projeta-se que a DM ocupará o primeiro lugar no ranking de causas de carga global de doenças em 2030 (MALHI; MANN, 2018).

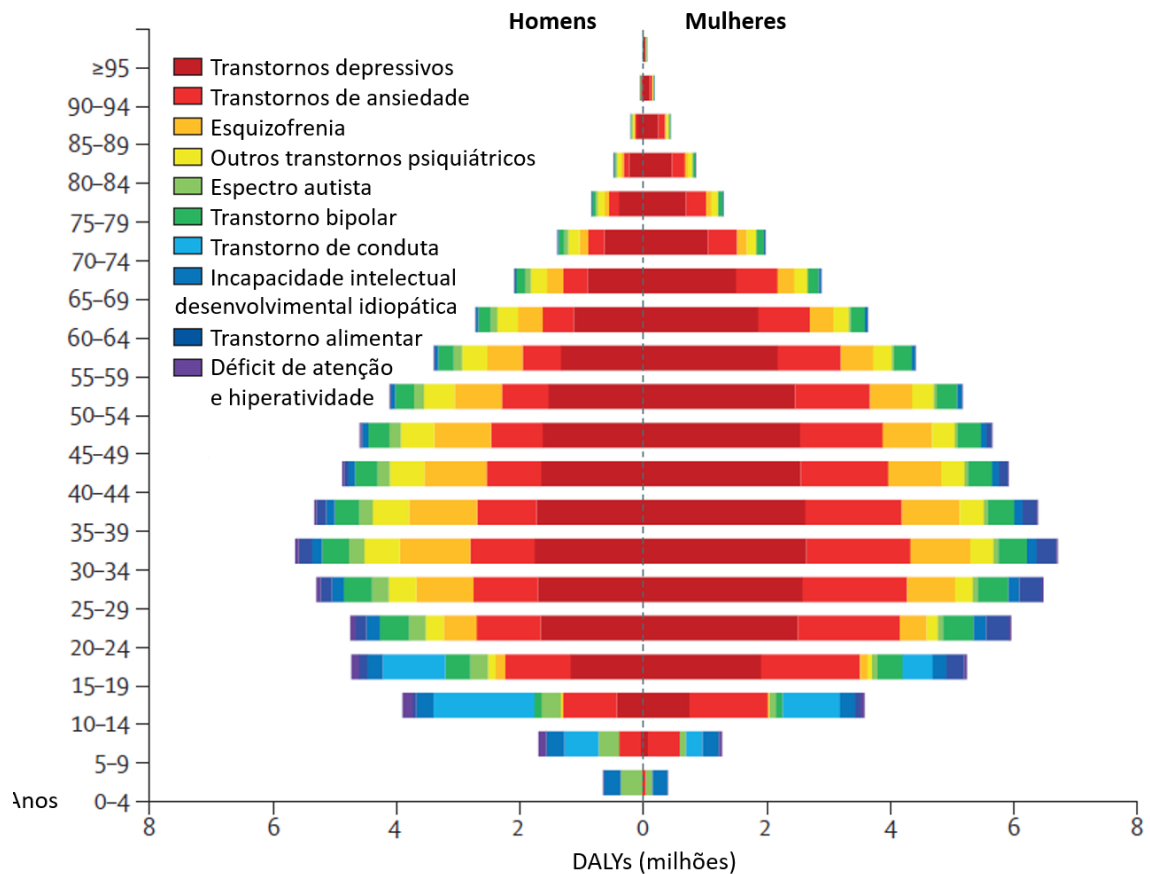


Figura 1. Anos de vida perdidos por morte prematura ou por incapacidade em decorrência de transtornos mentais no mundo. Taxas referentes aos DALYs para cada transtorno psiquiátrico, por sexo e em diferentes faixas etárias. DALY, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade. Adaptado de (GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS, 2022).

Indivíduos com DM apresentam altos índices de comorbidades – como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes tipo II – além de um risco aumentado para desfechos negativos relacionados à educação (WICKERSHAM et al., 2021), emprego (CAMPBELL et al., 2022) e relações pessoais (CHEUNG; THEULE, 2019). A DM também está associada à maior mortalidade prematura (ADORJAN; FALKAI, 2019), o que, em partes, se deve às elevadas taxas de comorbidades nesses pacientes em comparação com a população geral (GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS, 2022).

Além disso, pacientes deprimidos apresentam maior risco de ideação, planejamento e tentativas suicidas. A DM está associada a um risco de morte por suicídio quase 20 vezes maior em relação a indivíduos sem a doença (CHESNEY; GOODWIN; FAZEL, 2014), sendo considerada a principal causa de anos de vida perdidos por suicídio (FERRARI et al., 2014). Outros fatores de risco associados ao suicídio incluem o sexo masculino, histórico de tentativas de suicídio, sintomas depressivos mais graves e associação com outras condições psiquiátricas, como ansiedade ou transtornos por uso de substâncias (HAWTON et al., 2013).

O diagnóstico da DM é realizado segundo critérios preconizados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), e a sintomatologia pode variar de acordo com o fenótipo apresentado. As manifestações clínicas incluem humor deprimido ou irritação, alterações do sono e do apetite, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, falta de concentração, pensamento recorrente de morte e/ou ideação suicida (BERTON; NESTLER, 2006; LABAKA et al., 2018; RIECHER-RÖSSLER, 2010). A anedonia, por sua vez, é um sintoma caracterizado pela ausência quase completa de sensação de prazer, motivação e interesse, sendo uma manifestação central no fenótipo melancólico (OTTE et al., 2016). A sintomatologia da DM geralmente é acompanhada de comprometimento funcional, sendo mais proeminente em indivíduos com quadros mais graves e com recorrência de episódios depressivos (MALHI; MANN, 2018). Como consequência desse quadro clínico, evidencia-se a diminuição da qualidade de vida dos indivíduos acometidos e de seus familiares, bem como um importante impacto no âmbito da saúde pública (FERRARI et al., 2013; LUPPA et al., 2007).

A DM pode ser tratada via diferentes abordagens, incluindo o uso de agentes farmacológicos, psicoterapia, modificação do estilo de vida, entre outras intervenções. Os medicamentos mais utilizados no manejo da DM são os antidepressivos convencionais, com destaque para os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), inibidores da recaptação de noraepinefrina

e dopamina (IRNDs) e antidepressivos tricíclicos (SALTIEL; SILVERSHEIN, 2015). Entre os principais mecanismos de ação destes antidepressivos destaca-se a reversão da teoria monoaminérgica, que postula a diminuição da disponibilidade de monoaminas em regiões cerebrais específicas (ALBERT; BENKELFAT; DESCARRIES, 2012; COPPEN, 1967; DAVIS, 1970). No entanto, o intervalo de tempo entre a administração desses fármacos – os quais modulam a transmissão monoaminérgica rapidamente – e o efeito clínico, que pode levar semanas, juntamente com a alta variabilidade na resposta ao tratamento, sugerem que mecanismos adicionais estão envolvidos com a neurobiologia da DM, como alterações de neuroplasticidade, estrutura e função cerebral, sistema imune e inflamação, microbiota, eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) além da suscetibilidade genética (MALHI; MANN, 2018; MARX et al., 2023).

Após duas tentativas de tratamento antidepressivo, em dose e tempo de duração adequados, 67% dos pacientes demonstram-se resistentes ao tratamento, enquanto que cerca de 33% deles permanecem refratários mesmo após quatro tentativas com diferentes antidepressivos (JOHN RUSH et al., 2006). Sinyor e colaboradores demonstraram que aproximadamente metade dos pacientes com DM atinge a remissão completa dos sintomas, mesmo após várias abordagens farmacológicas. Além disso, a remissão está vinculada a altos índices de recaída, principalmente durante o primeiro ano (SINYOR; SCHAFFER; LEVITT, 2010), e cerca de 20% dos indivíduos deprimidos permanecem sintomáticos após dois anos de tratamento (FLECK et al., 2005).

1.1.1 Suscetibilidade Genética e Fatores Ambientais

A DM é uma condição clínica complexa, na qual múltiplos fatores estão envolvidos em seu desenvolvimento e progressão. Sua etiologia inclui fatores genéticos e ambientais, alterações na estrutura e função cerebral, desequilíbrio no eixo cérebro-intestino, inflamação e desregulação da resposta ao estresse via eixo-HPA (MARX et al., 2023), conforme representado na Figura 2. É importante destacar que a combinação entre a suscetibilidade biológica, fatores ambientais e fatores de proteção determinam o risco de um indivíduo desenvolver a DM (HERRMAN et al., 2022).

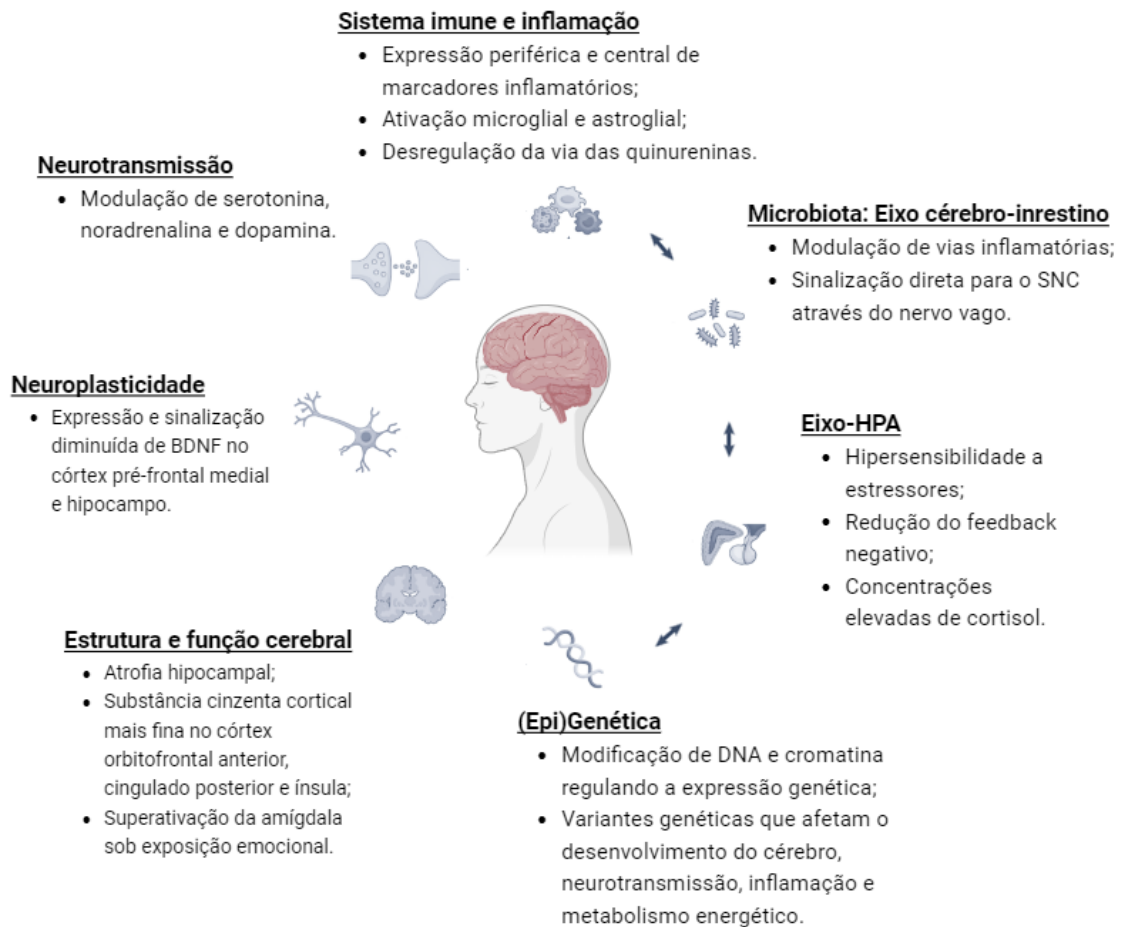


Figura 2. Principais mecanismos implicados na neurobiologia da DM. Diversos mecanismos centrais e periféricos têm sido implicados na patogênese da DM. Combinações desses processos disfuncionais podem refletir o espectro de sintomas da doença e a manifestação dos diferentes fenótipos. DM, Depressão Maior. Adaptado de Marx *et al.*, 2023.

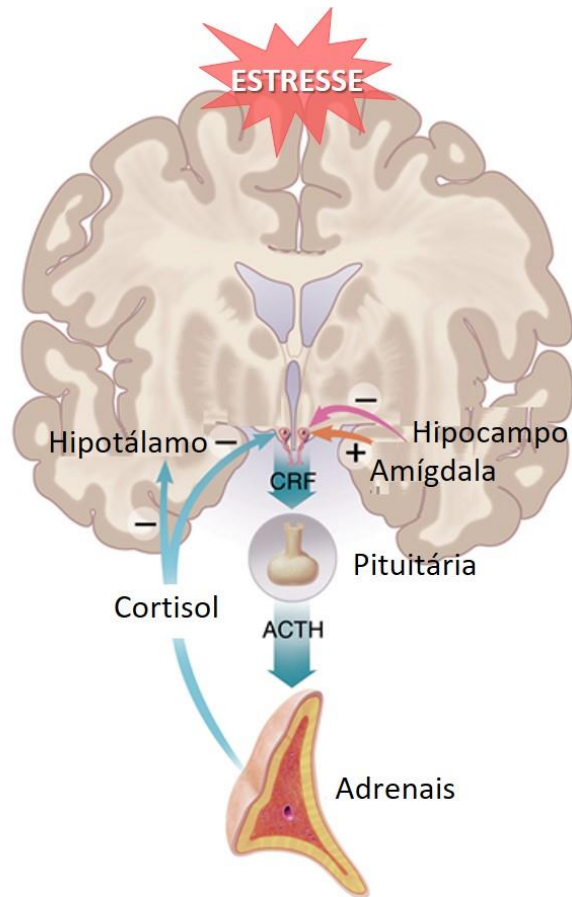
Sabe-se que filhos de indivíduos com DM apresentam 35-40% maior risco em desenvolver a doença no início da fase adulta (RASIC *et al.*, 2014) e que a herdabilidade da DM é de aproximadamente 37% (SULLIVAN; NEALE; KENDLER, 2000). Além disso, estudos de associação genômica ampla (GWAS) demonstram que, embora com tamanho de efeito pequeno, múltiplas variantes genéticas contribuem para o risco de desenvolvimento de DM. Dentre as descobertas significativas, alguns achados apontam para genes que codificam proteínas envolvidas na estrutura e função sináptica, crescimento de neurônios, neurotransmissão, resposta a estímulos ambientais e inflamação (HOWARD *et al.*, 2019). Adicionalmente, as interações gene-ambiente, nas quais as adversidades da vida corroboram com a suscetibilidade genética à DM, podem levar à manifestação clínica da doença (KENDALL *et al.*, 2021). Entre os fatores ambientais, a ocorrência de doenças crônicas, dificuldade financeira, perda de emprego, separação, luto e estar sujeito à violência são eventos

estritamente justapostos a episódios de DM (KENDLER; KARKOWSKI; PRESCOTT, 1999; SULLIVAN; NEALE; KENDLER, 2000). Em particular, maus tratos na infância parecem estar associados a uma maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de DM grave durante a idade adulta quando confrontados com estressores ambientais (TEICHER; SAMSON, 2013). Nesse contexto, embora alguns indivíduos demonstrem maior vulnerabilidade aos efeitos do estresse e outros apresentem maior resiliência – possivelmente refletindo predisposições biológicas individuais – existe uma robusta associação entre a exposição a eventos estressores e a precipitação da DM (AKIL; NESTLER, 2023; KESSLER, 1997; LI; D’ARCY; MENG, 2016).

1.1.2 Resposta ao Estresse, Inflamação e Resistência Farmacológica

Humanos e demais mamíferos respondem fisiologicamente às perturbações ambientais promovendo adaptações biológicas para a manutenção da homeostase. Um componente importante da resposta homeostática é o eixo HPA, um mecanismo neuroendócrino que modula o efeito dos estressores sobre o organismo através da regulação de processos metabólicos, da resposta imune e do sistema nervoso autônomo. O eixo HPA consiste em uma cascata de vias endócrinas que respondem a ciclos de *feedback* negativo envolvendo o hipotálamo, a glândula pituitária e as glândulas adrenais. Nesse sentido, vários mecanismos devem ser regulados para garantir a funcionalidade do eixo HPA com as subseqüentes repercussões comportamentais e fisiológicas apropriadas (SHENG et al., 2020).

A função primária do eixo HPA é liberar glicocorticoides (GCs) para a ativação da resposta aguda ao estresse (NESTLER et al., 2002). Conforme esquematizado na Figura 3, a partir de um estímulo estressor ocorre a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo com a consecutiva síntese e liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) - também chamado de corticotrofina - pela pituitária, o qual atua sobre a glândula adrenal, estimulando a síntese de GCs, com destaque para o cortisol (HERMAN et al., 2016). Mediante o estresse agudo, os GCs exercem funções imunossupressoras e anti-inflamatórias, atenuando a expressão de citocinas pró-inflamatórias – como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) – além de induzirem a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10) (LIU; WANG; JIANG, 2017). Adicionalmente, a ativação de receptores de GCs (RGs) promove o *feedback* negativo do eixo HPA, preservando a homeostase do organismo (GJERSTAD; LIGHTMAN; SPIGA, 2018).



EFEITO IMUNOSSUPRESSOR E ANTI-INFLAMATÓRIO

Figura 3. Representação esquemática da resposta ao estresse via ativação do eixo HPA. Mediante um estímulo estressor, ocorre a ativação do hipotálamo com a síntese e liberação de CRH. O CRH atua sobre a pituitária, estimulando a liberação de ACTH, o qual, por sua vez, atua nas glândulas adrenais levando à síntese e liberação de corticosteroides, como o cortisol. Dessa forma, o cortisol exerce o efeito de resposta ao estresse, a partir de suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. Os corticosteroides regulam a sua própria secreção, através de um mecanismo de controle de *feedback* negativo, o qual é exercido através de receptores de glicocorticoides localizados no hipocampo, hipotálamo e glândula pituitária. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; HPA, Hipotálamo-Pituitária-Adrenal. Adaptado de Nestler *et al.*, 2002.

Em contrapartida, a exposição ao estresse crônico leva a aumentos persistentes de catecolaminas, mediadores inflamatórios – como interferons (IFNs), interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6 e TNF pela microglia e por macrófagos periféricos – e dessensibilização dos RGs, resultando na hiperativação do eixo HPA (PARIANTE; MILLER, 2001; RAEDLER, 2011). Esse cenário inflamatório pode levar a alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a passagem dessas moléculas para o sistema nervoso central (SNC), as quais exercem efeito sobre três vias relacionadas à DM: metabolismo de monoaminas, atividade glutamatérgica e plasticidade neural (SCOTTON *et al.*, 2022). O

excesso de citocinas inflamatórias aumenta a atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima responsável por redirecionar o triptofano, principal precursor da serotonina, para a via das quinureninas (MAES et al., 2011). Quando essa via é estimulada, ocorre a elevação da condutância da membrana ao cálcio, o aumento da lipoperoxidação e da produção de mediadores inflamatórios, o estímulo da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e apoptose neuronal. Todas estas alterações neuroquímicas estão associadas ao surgimento dos sinais clínicos de DM (MULLER et al., 2016; SCHWIELER et al., 2006). Em suma, além de diminuir a disponibilidade de triptofano, o aumento da atividade da IDO em resposta à inflamação resulta na amplificação da neurotransmissão glutamatérgica, no aumento de estresse oxidativo e intensifica o processo de neurodegeneração (BANASR; DWYER; DUMAN, 2011).

Níveis aumentados de citocinas também regulam positivamente a expressão e a função dos transportadores pré-sinápticos de serotonina (SERT), dopamina (DAT) e noradrenalina (NET), e promovem uma redução de cofatores enzimáticos, como a tetrahidrobiopterina (BH4), que são altamente sensíveis ao estresse oxidativo induzido por citocinas, prejudicando a síntese de monoaminas (NEURAUETER et al., 2008). A ativação microglial, por sua vez, resulta na liberação excessiva de glutamato. Devido à regulação positiva da atividade da IDO, a quinurenina é metabolizada em ácido quinolínico, um composto neurotóxico que age como agonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDARs), potencializando a atividade glutamatérgica, como mencionado anteriormente (JHAMANDAS et al., 2000). O aumento de citocinas também prejudica a função dos astrócitos, mitigando a recaptção de glutamato e estimulando sua liberação (HU et al., 2000). A neurotransmissão glutamatérgica é essencial para a ocorrência de plasticidade sináptica e a sobrevivência neuronal; no entanto, quantidades exacerbadas de glutamato promovem a ativação extra-sináptica de NMDARs e, em conjunto com a inflamação, promovem a excitotoxicidade glutamatérgica, prejudicando a neurogênese e a plasticidade neuronal, bem como diminuindo a síntese e liberação do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), com potenciais consequências deletérias para o SNC (HARDINGHAM; FUKUNAGA; BADING, 2002; TAVARES et al., 2002; TILLEUX; HERMANS, 2007).

A ativação persistente do eixo HPA, o aumento da resposta inflamatória, bem como as implicações acima mencionadas estão extensamente documentadas em indivíduos com DM e esses desfechos estão possivelmente relacionados com a piora cognitiva de pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) (FELGER; LOTRICH, 2013; MILLER; RAISON, 2016; MULLER et al., 2016; SCHWIELER et al., 2006). Adicionalmente, estudos indicam que o aumento da inflamação contribui para a resistência ao tratamento na DM (CARVALHO et

al., 2013; STRAWBRIDGE et al., 2015; YOSHIMURA et al., 2009). Strawbridge e colaboradores demonstraram recentemente que pacientes com DRT apresentam maiores níveis de marcadores inflamatórios em comparação com indivíduos controle, e que os maiores índices basais de IL-6, IL-8, TNF, proteína C reativa (PCR) e proteína inflamatória de macrófago 1 (MIP-1) estão associados à uma maior resistência farmacológica (STRAWBRIDGE et al., 2019). Assim, agentes com propriedades antidepressivas e anti-inflamatórias parecem promissores para o manejo da DRT. Neste sentido, a cetamina, um fármaco antagonista dos NMDARs, surge como um potencial tratamento para a indivíduos com DRT (CHEN et al., 2018; CLARKE et al., 2017; LI et al., 2017; NIKKHESLAT, 2021). Alguns achados indicam que os níveis de marcadores inflamatórios são modulados ao longo do tratamento com cetamina, bem como a concentração basal de IL-6 parece ser um marcador de resposta ao tratamento com cetamina (CHEN et al., 2018; KRUSE et al., 2018; YANG et al., 2015b). Diante destes achados, um melhor entendimento sobre os efeitos da inflamação na neurotransmissão glutamatérgica pode levar à descoberta de novos alvos terapêuticos, os quais atuariam de forma complementar aos esquemas terapêuticos convencionais usados no tratamento da DRT.

1.2 ANTIDEPRESSIVOS DE AÇÃO RÁPIDA

Como descrito anteriormente, os antidepressivos convencionais apresentam eficácia limitada, produzem efeitos apenas após semanas de administração diária e não são capazes de controlar todos os sintomas da DM (WITKIN et al., 2019). Em contraste, uma nova classe de antidepressivos tem surgido desde o início dos anos 2000, a qual demonstrou rápida ação terapêutica, com atividade após uma ou poucas administrações, além de impacto positivo em pacientes refratários ao tratamento e contra sintomas de difícil manejo, como a anedonia (BERMAN et al., 2000; ZARATE et al., 2006). Esses efeitos antidepressivos de ação rápida foram demonstrados em diversos estudos clínicos envolvendo o uso da cetamina ou de seu isômero (S)-cetamina, e validados em metanálises recentes (ALNEFEESI et al., 2022; JAWAD et al., 2022). Além disso, ambos fármacos demonstraram capacidade de diminuir rapidamente a ideação suicida (ABBAR et al., 2022; AHMED et al., 2023; FU et al., 2020), representando uma vantagem extremamente relevante para pacientes de alto risco.

1.2.1 Cetamina racêmica e seus enantiômeros

A cetamina, um fármaco originalmente utilizado como anestésico, tem revolucionado a pesquisa em psiquiatria ao demonstrar robusto potencial antidepressivo rápido em pacientes

com DRT (KANG, 2021). Seus mecanismos de ação diferem dos antidepressivos convencionais, afetando profundamente a neurotransmissão excitatória via glutamato, aumentando a liberação de BDNF e estimulando a sinaptogênese (YAVI et al., 2022). Dois tipos de receptores iônicos de glutamato estão amplamente distribuídos no SNC – os NMDAR e os receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPARs) (REINER; LEVITZ, 2018). Em conjunto, eles executam um papel importante na sinalização de sinapses excitatórias. A cetamina, por sua vez, é um antagonista não-competitivo dos NMDARs, que potencializa a transmissão glutamatérgica via ativação dos AMPARs (DUMAN; AGHAJANIAN, 2012).

Evidências pré-clínicas indicam que doses sub-anestésicas de cetamina aumentam o fluxo de glutamato no córtex pré-frontal (CPF), através do bloqueio dos NMDARs localizados em interneurônios ácido gama-aminobutírico (GABA)-érgicos (GERHARD et al., 2020). Na DM, esses neurônios parecem suprimir os neurônios glutamatérgicos corticais de forma mais pronunciada do que em uma situação fisiológica (YAO et al., 2022a). Portanto, a inibição dos neurônios GABAérgicos por um antagonista NMDAR resulta em maior liberação de glutamato pelos neurônios corticais, favorecendo a ativação dos AMPARs em relação aos NMDARs, o que parece ser um mecanismo chave para os efeitos antidepressivos rápidos da cetamina e de seus enantiômeros (BORSELLINO et al., 2023; MURROUGH, 2012). Em suma, conforme brevemente representado na Figura 4, estudos pré-clínicos indicam que o efeito antidepressivo da cetamina inicia com o seu antagonismo sobre os NMDARs, seguido de uma cascata de eventos intracelulares, incluindo o aumento da atividade dos AMPARs, liberação de BDNF, ativação de vias neurotróficas, síntese de proteínas sinápticas e, por fim, o aumento da inserção dos AMPARs na superfície celular (KRYSTAL; KAVALALI; MONTEGGIA, 2024). Esses eventos parecem corroborar com a restauração da estrutura sináptica e da função do CPF e do hipocampo de roedores com comportamento tipo-depressivo.

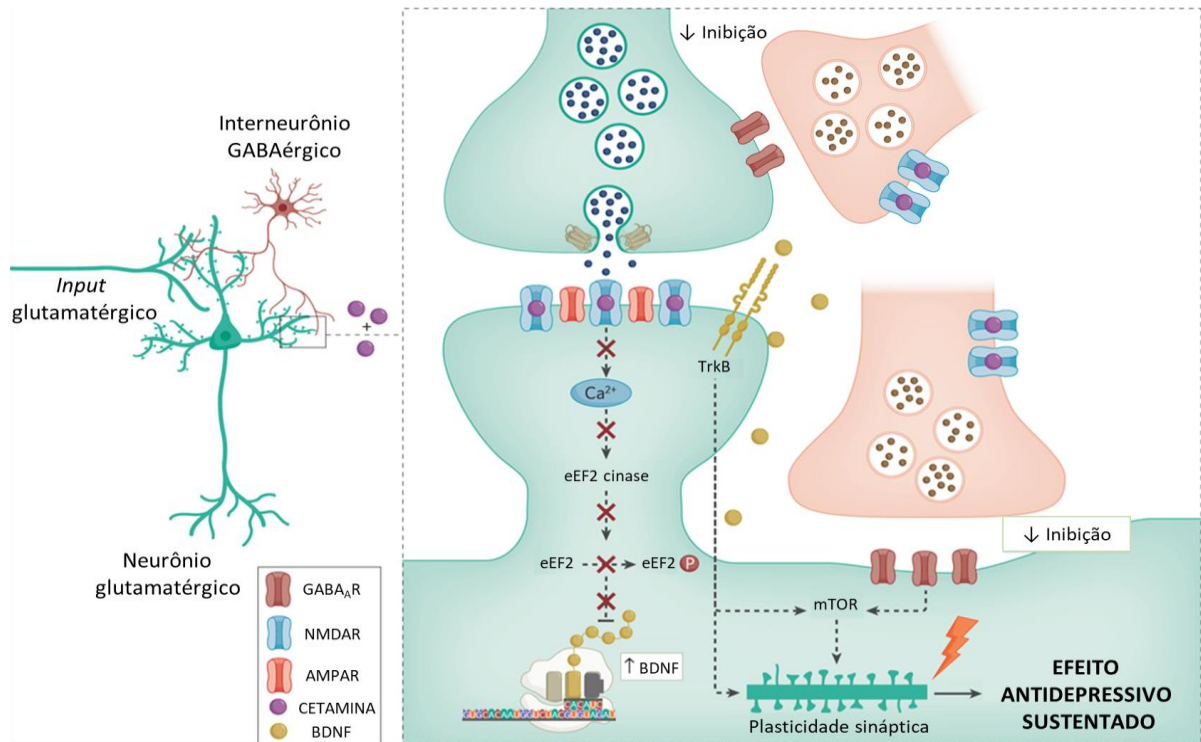


Figura 4. Desinibição cortical e ativação de vias de sinalização intracelular mediadas pelo efeito antidepressivo da cetamina. A cetamina antagoniza os NMDARs localizados em interneurônios GABAérgicos, promovendo a desinibição dos neurônios piramidais e o aumento da liberação de glutamato. Como resultado, ocorre o aumento da neurotransmissão glutamatergica mediada por AMPARs, com ativação da via mTOR e tradução de proteínas sinápticas, promovendo o aumento da sinalização BDNF-TrkB e resultando em efeitos sinaptogênicos. Adicionalmente, o bloqueio dos NMDARs mediado pela cetamina em neurônios glutamatergicos pós-sinápticos inibe a atividade da eEF2 cinase, diminuindo a fosforilação do eEF2 e dessuprimindo a tradução de BDNF. Como consequência, esse processo também converge para a sinalização BDNF-TrkB, estimulando a plasticidade sináptica necessária para induzir os efeitos rápidos e sustentados da cetamina. AMPARs, receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico; BDNF, fator neurotrófico derivado do encéfalo; eEF2, fator de alongação eucariótico 2; GABA, ácido gama-aminobutírico; NMDARs, receptores N-metil-D-aspartato; TrkB, receptor tirosina cinase B. Adaptado de Krystal *et al.*, 2024.

Conforme amplamente documentado na literatura, infusões em doses sub-anestésicas de cetamina (0,5 mg/kg durante 40 minutos) apresentam efeitos antidepressivos rápidos, mesmo em pacientes com resposta pobre a antidepressivos convencionais (BERMAN *et al.*, 2000; VIDAL *et al.*, 2018). Ainda, destaca-se que os efeitos deste fármaco se prolongam alguns dias após uma única administração, e podem ser mantidos através de infusões repetidas (KRYSTAL; SANACORA; DUMAN, 2013; MATHEW *et al.*, 2012; ZARATE *et al.*, 2006). Contudo, o uso de cetamina inclui importantes efeitos adversos, como sintomas dissociativos e psicomiméticos, além de exibir potencial de abuso após tratamento crônico (FREEDMAN, 2016; NEWPORT; SCHATZBERG; NEMEROFF, 2016).

A cetamina consiste na mistura racêmica de dois enantiômeros, (R)-cetamina e (S)-cetamina, em partes iguais, cujas estruturas químicas estão representadas na Figura 5. Nos últimos anos, constatou-se que a administração intravenosa de (S)-cetamina está associada a efeitos antidepressivos em pacientes com DRT (SINGH et al., 2016; VIDAL et al., 2018). Ademais, uma apresentação intranasal desse enantiômero foi recentemente aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como terapia antidepressiva em pacientes refratários ao tratamento com antidepressivos convencionais. Entretanto, um dos principais obstáculos enfrentados na administração de cetamina e (S)-cetamina são os efeitos dissociativos que se apresentam de forma significativa nos pacientes, além de seu potencial de abuso (SINGH et al., 2016).

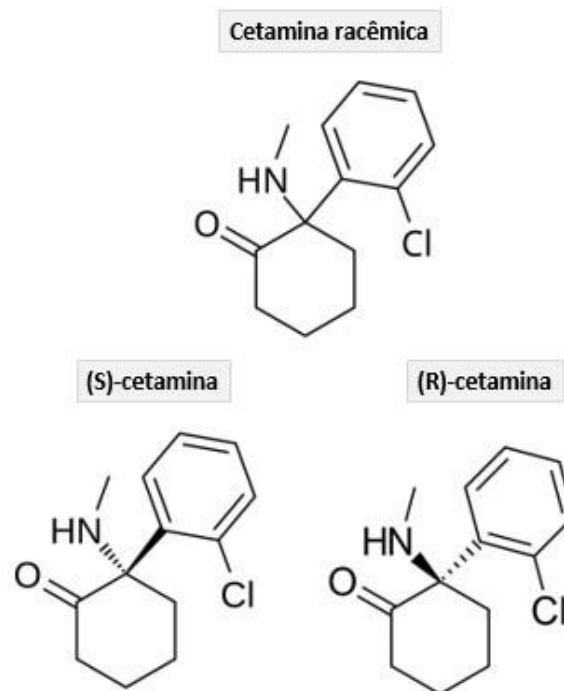


Figura 5. Estrutura química da cetamina racêmica e de seus enantiômeros. Por ser uma mistura racêmica, a cetamina é um composto opticamente inativo, enquanto seus isômeros apresentam propriedades fisiológicas distintas entre si. Enantiômeros são moléculas que apresentam imagens especulares e não sobreponíveis, sendo dois compostos diferentes apesar de apresentarem composição química idêntica. A (S)-cetamina e a (R)-cetamina representam, respectivamente, os enantiômeros levógiro e dextrógiro da cetamina racêmica. Elaborado pela autora.

Recentemente, a indústria farmacêutica – *atai Life Sciences* – anunciou os resultados de um estudo de fase 2a, multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliando a segurança, tolerabilidade e eficácia da (R)-cetamina em pacientes com DRT. Apesar de não ter alcançado significância estatística no desfecho primário – avaliação de sintomas depressivos pela *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) – uma

única dose intravenosa (60 mg) de (R)-cetamina demonstrou um perfil de segurança encorajador e sinais de eficácia, juntamente com uma proporção considerável de pacientes definidos como respondedores e importante taxa de remissão de sintomas (“atai Life Sciences Announces Results from Phase 2a Trial of PCN-101 (R-ketamine) for Treatment-Resistant Depression | ATAI Life Sciences N.V.”, 2023). Mais recentemente, a mesma empresa anunciou resultados de um segundo estudo de fase 1, comparando as vias de administração intravenosa e subcutânea de (R)-cetamina. A dose subcutânea mais elevada (120 mg) apresentou taxas de sedação e dissociação em torno de 14%, em comparação a estudos anteriores com a (S)-cetamina (Spravato®), cujas taxas foram, respectivamente, de 50-61% e 61-69%. Esses resultados incentivam o uso doméstico de (R)-cetamina em estudos futuros (“atai Life Sciences Announces Results from the Phase 1 IV-to-Subcutaneous Bridging Study of PCN-101 (R-Ketamine) | ATAI Life Sciences N.V.”, 2023). É importante destacar que a (S)-cetamina apresenta uma afinidade de 3 a 4 vezes maior pelos NMDARs em comparação à (R)-cetamina (EBERT et al., 1997), o que parece, em parte, estar relacionado com a manifestação dos seus efeitos adversos.

No âmbito pré-clínico, modelos animais têm evidenciado efeitos antidepressivos mais potentes e duradouros da (R)-cetamina em comparação à (S)-cetamina (YANG et al., 2015a; ZANOS et al., 2016). Semelhante ao observado em humanos, a exposição à (R)-cetamina em roedores não esteve associada aos efeitos adversos proeminentes no tratamento com a (S)-cetamina, tais como: comportamento psicomimético, neurotoxicidade e potencial de abuso (YANG et al., 2015a). Dessa forma, a (R)-cetamina parece promover uma resposta antidepressiva semelhante à cetamina e à (S)-cetamina, com um melhor perfil de tolerabilidade, podendo representar uma alternativa terapêutica para a DRT (HASHIMOTO, 2016a, 2016b). Adicionalmente, Fukumoto e colaboradores avaliaram o perfil farmacocinético de ambos estereoisômeros, constatando que concentrações semelhantes de (R) e (S)-cetamina são encontradas no sangue periférico, cérebro e líquido de roedores, podendo ser detectadas no plasma em até 8 horas após a administração. Nesse sentido, demonstrou-se que os efeitos prolongados desses fármacos não são dependentes de sua concentração e podem ser resultado de modificações secundárias, possivelmente envolvendo mecanismos de plasticidade sináptica adaptativa (FUKUMOTO et al., 2017; YANG et al., 2015a).

A administração de antagonistas de AMPAR inibe os efeitos antidepressivos, tanto da (S) quanto da (R)-cetamina (YANG et al., 2015a). Além disso, é proposto que a ativação desses receptores possa levar ao aumento da neurotransmissão excitatória, resultando na despolarização da membrana, no aumento do influxo de cálcio e da liberação do BDNF

(JOURDI et al., 2009). Ao ligar-se ao receptor tirosina cinase B (TrkB), o BDNF promove a ativação de vias como da mTOR e de proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPKs)/cinase regulada por sinais extracelulares (ERK), que estão relacionadas com a modulação da síntese proteica necessária para a potenciação sináptica, fenômeno associado à neuroplasticidade (ZHOU et al., 2010). Considerando que a inibição do TrkB bloqueia os efeitos antidepressivos dos dois enantiômeros, suas diferentes ações parecem estar relacionadas a vias que sucedem a sinalização BDNF-TrkB (FUKUMOTO et al., 2017; YANG et al., 2015a). Nesse sentido, considerando o potencial terapêutico da (R)-cetamina e a atenuação dos efeitos adversos dissociativos que são inerentes à (S)-cetamina e à cetamina racêmica, faz-se necessário elucidar mais profundamente os mecanismos moleculares implicados nos efeitos antidepressivos desse fármaco.

1.3 MODELO ANIMAL DE ESTRESSE CRÔNICO VARIÁVEL (CVS) E O COMPORTAMENTO TIPO-ANEDÔNICO

Os modelos animais neuropsiquiátricos representam uma ferramenta pré-clínica valiosa porém extremamente desafiadora, dada a natureza subjetiva de muitos sintomas, a ausência de biomarcadores específicos e as dificuldades de transpor os achados experimentais para o contexto clínico dos transtornos psiquiátricos. No entanto, o progresso na compreensão da fisiopatologia dessas doenças, assim como o avanço acerca dos possíveis tratamentos e a melhora da resposta terapêutica podem ser viabilizados por essa abordagem (NESTLER; HYMAN, 2010).

Devido ao cumprimento das três validades – construto, face e preditiva – preconizadas para o uso de modelos animais, os protocolos de estresse crônico têm sido amplamente explorados para mimetizar a neurobiologia da DM (WILLNER, 2017a). O estresse crônico foi pioneiramente proposto como um modelo de DM em 1982 por Katz (KATZ, 1982). Posteriormente, a metodologia foi modificada por Willner, com a introdução de fatores estressores mais naturalistas e imprevisíveis, dando origem ao modelo de estresse crônico imprevisível leve (CUMS) - que também pode apresentar a nomenclatura de CVS (WILLNER et al., 1987).

O modelo de CVS é fundamentalmente baseado na perda de resposta à recompensa em animais submetidos a um cronograma variável de estressores e na reversão desse comportamento após tratamento antidepressivo (KATZ, 1982; WILLNER et al., 1987). Nesse protocolo, os animais são expostos diariamente a diferentes estressores, a fim de estimular a

resposta ao estresse, prevenindo uma possível adaptação. Cabe destacar que, segundo a literatura, existem variações metodológicas do protocolo (WILLNER, 2017b) e, nesse contexto, a Tabela 1 compila os estressores predominantemente utilizados no CVS. A exposição sustentada ao estresse é capaz de estimular a carga alostática – ou seja, a ativação frequente dos sistemas neuroendócrino, imunológico, metabólico e cardiovascular – promovendo respostas cumulativas ao estresse e tornando os indivíduos mais suscetíveis a problemas de saúde, como a DM (MCEWEN et al., 2015). Esse processo leva à perturbação da homeostase, causando alterações neurobiológicas, bioquímicas e comportamentais (DOAN, 2021).

Tabela 1. Componentes mais frequentes em protocolos de CVS com ratos.

Estressor	Frequência de uso (%)
Privação de comida	86
Privação de água	83
Maravalha molhada	71
Reversão de ciclo claro-escuro	71
Inclinação da caixa	66
Superpopulação	51
Luz estroboscópica	46
Imobilização	40
Barulho	37
Nado forçado	37
Nado gelado	23

CVS, estresse crônico variável. Adaptado de Willner, 2017.

As consequências do CVS incluem atrofia da região cortical e límbica do cérebro (MARSDEN, 2013), prejuízo da neurogênese hipocampal (SCHOENFELD et al., 2017), sensibilização do sistema serotoninérgico e hiperativação do sistema noradrenérgico (PEREIRA; CARVALHO; PADOVAN, 2019), distúrbios do eixo HPA (MÉNARD et al., 2017), além de neuroinflamação com aumento de marcadores inflamatórios (YIRMIYA; GOSHEN, 2011) e ativação microglial (WANG et al., 2017). Adicionalmente, a exposição ao CVS é capaz de induzir comportamento tipo-anedônico em animais suscetíveis ao estresse – o

que pode ser detectado pelo Teste de Preferência por Sacarose (TPS) – fazendo referência à anedonia, um sintoma central da DM (ANTONIUK et al., 2019; GÉA et al., 2019; SCOTTON et al., 2020). Um esquema representativo do protocolo de CVS e suas implicações está ilustrado na Figura 6.

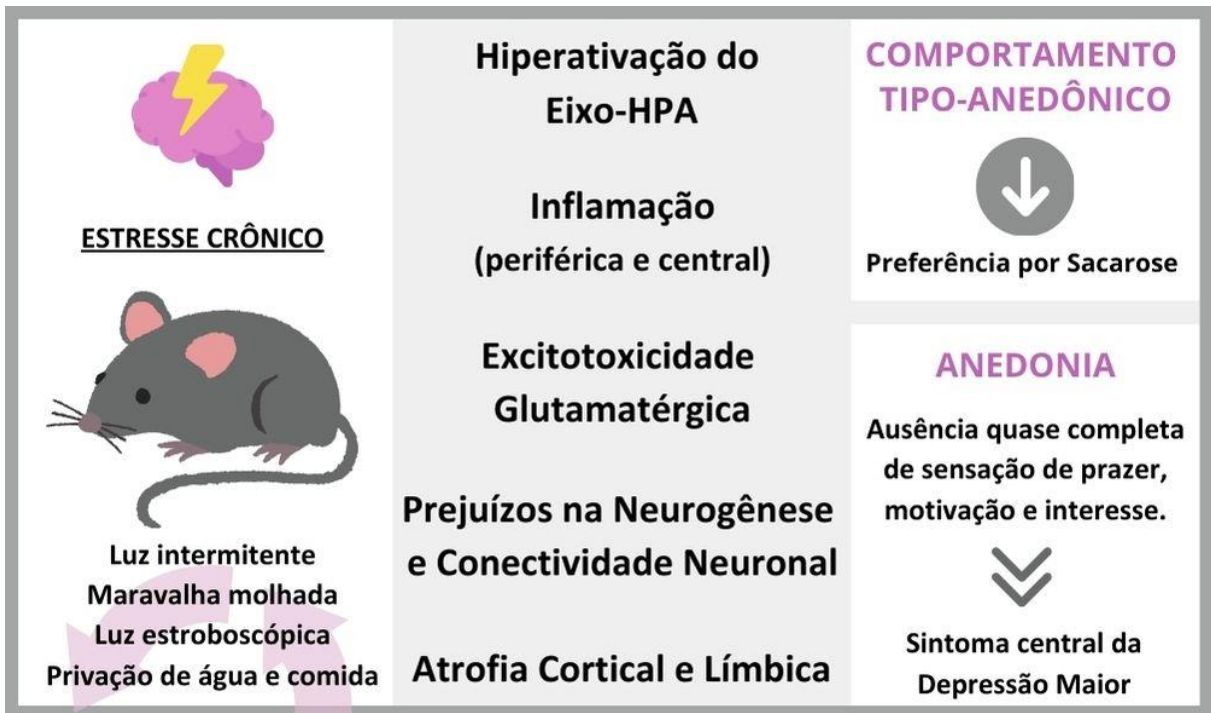


Figura 6. Implicações biológicas e comportamentais do protocolo de CVS. A exposição imprevisível e sustentada a diferentes estressores gera uma resposta exacerbada ao estresse. Algumas das consequências biológicas incluem a hiperativação do eixo HPA, o aumento de marcadores inflamatórios acompanhados de ativação microglial, o aumento da transmissão glutamatérgica com efeitos deletérios, prejuízos na formação de novos neurônios e estabelecimento de novas sinapses bem como a diminuição do volume de estruturas cerebrais. Em nível comportamental, os animais suscetíveis ao estresse manifestam comportamento tipo-anedônico, o que pode ser identificado pela diminuição da preferência por sacarose, uma solução palatável. Todas essas implicações são amplamente descritas na neurobiologia da DM. CVS, estresse crônico variável; DM, Depressão Maior; HPA, hipotálamo-pituitária-adrenal. Fonte: Elaborada pela autora.

As bases neurobiológicas da anedonia abrangem estruturas dos circuitos de recompensa, as quais fisiologicamente exercem um papel fundamental no processamento de estímulos positivos e negativos (HESHMATI; RUSSO, 2015). O circuito mesolímbico compreende o CPF, núcleo *accumbens* (NAc), área tegmental ventral (VTA), amígdala (AMY) e hipocampo (HIP) (RUSSO; NESTLER, 2013; SESACK; GRACE, 2010), além de regiões adicionais como o hipotálamo lateral (LH) (LARSON et al., 2015; NIEH et al., 2015), a habenula lateral (LHb) (SHABEL et al., 2014) e o corpo estriado dorsal (ISOMURA et al., 2013). O NAc é uma região

chave nesse circuito, o qual integra diferentes entradas excitatórias e inibitórias, modulando a sinalização dos estímulos de recompensa (SMITH; BERRIDGE; ALDRIDGE, 2011). Apesar de também receber projeções dopaminérgicas e GABAérgicas, a maioria das sinapses no NAc são glutamatérgicas e surgem de aferentes excitatórios como o CPF, AMY e HIP (HESHMATI; RUSSO, 2015). Em situações fisiológicas, a ativação do NAc - um ponto de acesso hedônico - aumenta a reação de prazer em resposta a substâncias palatáveis, como, por exemplo, preferência por sacarose em roedores (BERRIDGE; KRINGELBACH, 2008). Contudo, tanto em pacientes com DM como em animais suscetíveis ao estresse expostos ao protocolo de CVS, é observada uma disfunção da via mesolímbica concomitante aos sinais de anedonia (RINCÓN-CORTÉS; GRACE, 2020; WILLNER; MUSCAT; PAPP, 1992). A cetamina, por sua vez, ao exercer seu efeito antidepressivo modula a plasticidade sináptica, implicando na restauração dos mecanismos de recompensa (KOTOULA et al., 2022; YAO et al., 2018). Dados de uma metanálise destacam o aumento dos níveis de dopamina sináptica no córtex frontal, corpo estriado, NAc e VTA em roedores após tratamento agudo com cetamina (KOKKINO; ASHOK; HOWES, 2018). Ainda, Strong e colaboradores demonstraram que a administração repetida de cetamina (5 mg/kg) esteve associada ao aumento da densidade dendrítica e dos níveis de BDNF no NAc (STRONG et al., 2017), e achados recentes sugerem que o uso prolongado de cetamina oral em baixas doses pode ser um tratamento preventivo eficaz para a anedonia, acompanhado de alterações na atividade neuronal em estruturas límbicas como o NAc e LHb (KINGIR; SEVINC; UNAL, 2023).

1.4 BIOLOGIA DE SISTEMAS E ANÁLISE PROTEÔMICA

O uso de tecnologias de alto rendimento (*high throughput*) tem sido cada vez mais empregado no estudo dos transtornos psiquiátricos, pois elas viabilizam a obtenção de informações em larga escala que, associadas às metodologias ômicas, representam ferramentas robustas para estudar a neurobiologia de doenças complexas, além de guiar novas possibilidades de esquemas terapêuticos (SATHYANARAYANAN et al., 2023). Por sua vez, a biologia de sistemas, também conhecida como biologia de redes, representa um estudo integrado de processos biológicos complexos. Ela considera as interações entre todos os componentes de um sistema operante, visando acessar o seu funcionamento como um todo (MESAROVIC; SREENATH; KEENE, 2004). Ao estudar um sistema biológico sob a perspectiva da biologia de sistemas, diversos níveis hierárquicos e suas respectivas funcionalidades devem ser considerados, pois entende-se que os elementos individuais de cada

nível atuam de forma cooperativa, buscando atingir a homeostase do sistema (NIJHOUT; BEST; REED, 2019). Segundo o dogma central da biologia, proposto por Crick em 1958, a informação genética flui apenas em uma direção, do DNA para o RNA, para a proteína, ou do RNA diretamente para a proteína (CRICK, 1958). Nesse cenário, diversos níveis de organização são subjacentes ao armazenamento e processamento e tradução dessa informação, denominados genoma, transcriptoma e proteoma (OLTVAI; BARABÁSI, 2002).

A tecnologia proteômica apresenta um grande potencial para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e avaliação da progressão de doenças, bem como para contribuir com o desenvolvimento de novos medicamentos. Etimologicamente, o termo proteômica foi cunhado na década de 1990, e consiste em uma junção de “proteína” e “genômica” (WILKINS et al., 1996). Estando à frente do genoma, em grau hierárquico e de complexidade, a proteômica abrange a análise da expressão proteica, função, localização subcelular, sequenciamento de peptídeos, interações proteína-proteína, interações proteína-metabólito e modificações pós-traducionais (ZHANG et al., 2013). A proteômica permite tanto a identificação quanto a quantificação de peptídeos e proteínas, fornecendo evidências diretas para o estudo de eventos em nível proteico. Devido ao alto grau de complexidade do proteoma, sua investigação é muito desafiadora, mas ao mesmo tempo tem conquistado um papel importante na pesquisa científica. O desenvolvimento de avanços tecnológicos levou a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS) a ser um método muito popular para análise proteômica em larga escala. Nesse contexto, a separação dos analitos ocorre via um sistema de cromatografia líquida e, sequencialmente, o espectrômetro de massa - que consiste em uma fonte de íons, um analisador de massa e um detector, sendo utilizado para medir a relação massa/carga (m/z) - determina o peso molecular e viabiliza a identificação dos analitos em questão (AEBERSOLD; MANN, 2003), conforme ilustrado na Figura 7.

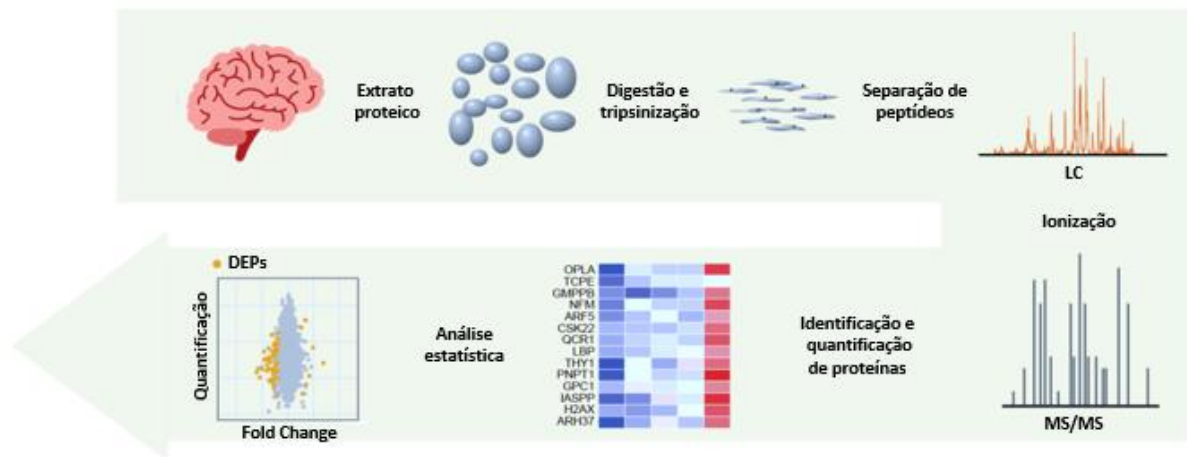


Figura 7. Representação da análise proteômica quantitativa por LC-MS/MS. Brevemente, a amostra biológica é homogeneizada para a preparação do extrato proteico. Posteriormente, o material segue para as etapas de digestão e tripsinização, e é submetido à LC-MS/MS para a separação dos peptídeos, identificação e quantificação das proteínas. Por fim, é feita a análise estatística para a determinação das DEPs. DEPs, proteínas diferencialmente expressas; LC-MS/MS, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas. Fonte: Elaborada pela autora.

A expressão “proteômica” foi originalmente definida como o estudo do conjunto total de proteínas expressas por uma célula, tecido ou organismo em um determinado momento sob uma condição específica (WILKINS et al., 1996). Considerando as modificações pós-traducionais e a provável inconsistência na regulação do processo de tradução, esse método apresenta algumas vantagens como instrumento de investigação. Nesse sentido, a utilização de análises proteômicas em estudos envolvendo humanos com DM ou animais com comportamento tipo-depressivo pode promover uma melhor compreensão da fisiopatologia desta condição psiquiátrica, bem como a identificação de biomarcadores e novos potenciais alvos terapêuticos para o manejo da DM (MARTINS-DE-SOUZA, 2009).

Diversos pesquisadores têm usado abordagens proteômicas em populações com DM nos últimos anos em amostras de líquido (DITZEN et al., 2012; FRANZEN et al., 2020), sangue periférico (ARNOLD et al., 2012; BOT et al., 2015; LAMERS et al., 2016; LU et al., 2013; SIMON et al., 2008; STELZHAMMER et al., 2014; XU et al., 2012a, 2012b) e tecido cerebral *post mortem* (MARTINS-DE-SOUZA, 2012; MARTINS-DE-SOUZA et al., 2012; ZUCCOLI et al., 2017). As proteínas diferencialmente expressas nesses estudos estão fundamentalmente implicadas em processos envolvendo inflamação, metabolismo energético e lipídico, proteção neuronal, função sináptica, neurotransmissão, vias relacionadas à insulina e metaloproteínas. Contudo, além da heterogeneidade inerente aos pacientes, as principais limitações enfrentadas no estudo da expressão proteica em indivíduos com DM consistem no fato de que, na sua grande

maioria, esses pacientes são polimedicados, as amostras de sangue periférico não contemplam em sua totalidade a fisiopatologia da DM em nível central, e amostras de líquido e de tecido cerebral *post mortem* são de difícil acesso.

Alternativamente, pesquisadores têm utilizado técnicas proteômicas em experimentos pré-clínicos, cuja execução é mais viável e os fatores de confusão podem ser mais facilmente controlados. Nesse sentido, o modelo animal de CVS tem evidenciado proteínas diferencialmente expressas em estruturas relevantes para a patogênese da DM. Um estudo de Yang e colaboradores identificou alterações em processos biológicos envolvendo o metabolismo da glutatona e o metabolismo energético no CPF de animais expostos ao CVS (YANG et al., 2013). Outros achados sugerem um prejuízo no metabolismo do glutamato, alterações no metabolismo de ácidos graxos bem como a expressão anormal de proteínas sinápticas no hipocampo de animais suscetíveis ao estresse (ZHANG et al., 2018), além de alterações envolvendo proteínas importantes para a neurogênese (MU et al., 2007). Ademais, Zhou e colaboradores reportaram a alteração de proteínas relacionadas à neurotransmissão glutamatérgica e ao processo de sinapse na amígdala de ratos expostos ao estresse crônico, sugerindo que mudanças na regulação e na estrutura dessas proteínas possam estar envolvidas com o prejuízo dos mecanismos de neuroplasticidade em animais suscetíveis ao estresse (ZHOU et al., 2018).

É importante destacar que, até o presente momento, poucos estudos clínicos e pré-clínicos exploraram técnicas proteômicas para estudar os mecanismos antidepressivos da cetamina e de seus enantiômeros. Adicionalmente, os resultados disponíveis na literatura são, em grande maioria, provenientes de animais que não passaram pela indução de comportamento tipo-depressivo ou de voluntários saudáveis, mas que, em ambos os casos, foram expostos aos fármacos em questão. Ainda assim, informações importantes têm sido reportadas, como, por exemplo, no trabalho recente de Moaddel e colaboradores, onde foi conduzida uma análise proteômica exploratória no líquido de nove indivíduos saudáveis que receberam cetamina por via intravenosa (0,5 mg/kg). Os achados indicam que a cetamina e seus metabólitos cruzaram prontamente a barreira hematoencefálica. Além disso, foi detectado que algumas das proteínas diferencialmente expressas são da classe de tirosina cinases, moléculas de adesão celular e fatores de crescimento, sugerindo uma influência da cetamina sobre processos de neurotransmissão, neuroplasticidade, neurogênese, sinaptogênese e funções da rede neural (MOADDEL et al., 2023).

Wesseling e colaboradores investigaram alterações proteômicas no CPF, hipocampo e soro de ratos após tratamento agudo com cetamina. Em nível periférico os achados sugeriram

a modulação da resposta inflamatória, enquanto os principais efeitos do tratamento com cetamina no cérebro envolveram a regulação de proteínas fosfatases e cinases (como ERK1 e mTOR) além de proteínas relacionadas com o metabolismo de neurotransmissores (WESSELING et al., 2015). Adicionalmente, o proteoma hipocampal de camundongos tratados com cetamina foi analisado e apontou o metabolismo energético mitocondrial e o sistema de defesa antioxidante como mecanismos relacionados aos efeitos antidepressivos da cetamina (WECKMANN et al., 2017). Outro estudo realizado em camundongos demonstrou que a (S)-cetamina exibe um efeito mais pronunciado na amígdala em comparação ao hipocampo. O tratamento de curto prazo com (S)-cetamina induziu a regulação negativa do receptor metabotrópico de glutamato 5 (Grm5) e das subunidades alfa 1 e beta 3 do receptor de GABA, sugerindo uma influência no equilíbrio de sinais excitatórios e inibitórios na amígdala. Dado o papel fundamental dessa estrutura no processamento emocional (ŠIMIĆ et al., 2021) e o viés em sua hiperativação na DM (BOUKEZZI et al., 2022; ZHONG et al., 2011), as alterações induzidas pela (S)-cetamina no proteoma da amígdala podem contribuir para o seu efeito antidepressivo rápido (AL SHWEIKI et al., 2020).

Com destaque, um único estudo avaliou os efeitos da (R)-cetamina sobre o proteoma do CPF medial em animais suscetíveis ao protocolo de estresse crônico de derrota social (CSDS). Os resultados sugerem que, na microglia, vias envolvendo ERK-NRBP1-CREB-BDNF são requeridas para o efeito antidepressivo da (R)-cetamina e que a arborização dendrítica no CPF medial dos camundongos suscetíveis ao CSDS foi estimulada após a exposição ao tratamento (YAO et al., 2022). Nesse sentido, considerando o potencial papel terapêutico da (R)-cetamina acompanhado de um perfil mais brando de eventos adversos, bem como a escassez de dados em torno dos mecanismos envolvidos no efeito antidepressivo da (R)-cetamina em animais suscetíveis ao estresse, novos estudos investigando as alterações proteômicas subjacentes à reversão de comportamentos tipo-depressivos em protocolos de CVS são necessários.

1.5 JUSTIFICATIVA

A DM é uma doença incapacitante que representa um grave problema de saúde pública mundial, além de estar associada a altas taxas de suicídio. Nesse cenário, estima-se que apenas um terço dos pacientes atinja a remissão completa dos sintomas, com uma grande proporção de indivíduos permanecendo com quadros refratários ao tratamento, mesmo após várias tentativas de antidepressivos. Nos últimos anos, evidências crescentes ressaltam um potencial antidepressivo inovador dos moduladores glutamatérgicos, como

a cetamina e a (S)-cetamina. Apesar de induzirem uma rápida resposta, estes agentes estão associados a efeitos psicomiméticos e dissociativos consideráveis e potencial de abuso, o que restringe seu uso a centros especializados.

Em contrapartida, a (R)-cetamina tem demonstrado ação antidepressiva importante, aliada a um perfil mais brando de efeitos adversos em modelos animais de depressão, destacando seu potencial como um fármaco promissor e potencialmente mais seguro para o tratamento da DRT. Considerando que os mecanismos moleculares envolvidos na ação da (R)-cetamina estão minimamente elucidados, faz-se necessário mais estudos para este fim. Neste sentido, a utilização de perspectivas de maior complexidade que permitam explorar condições clínicas complexas – como a biologia de sistemas e a abordagem proteômica – podem revelar mecanismos chave para os efeitos antidepressivos rápidos da (R)-cetamina. Adicionalmente, a busca por moléculas associadas à resposta ao tratamento pode significar a identificação de novos alvos em potencial e até mesmo promover inovação no desenvolvimento de esquemas terapêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os mecanismos subjacentes ao efeito antidepressivo rápido da cetamina racêmica e de seus enantiômeros, além de desvendar novos alvos moleculares associados à resposta ao tratamento com (R)-cetamina em ratos Wistar com comportamento tipo-anedônico induzido por CVS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Compilar os principais mecanismos envolvidos no efeito antidepressivo rápido e nos efeitos adversos da cetamina racêmica, (S)-cetamina e (R)-cetamina;
- b) Analisar as possíveis vantagens no uso da (R)-cetamina como um antidepressivo de ação rápida mais seguro em comparação à cetamina racêmica e à (S)-cetamina;
- c) Identificar, através de uma abordagem semântica precedida por biologia de sistemas, biomoléculas cuja modulação é compartilhada pela cetamina racêmica e seus enantiômeros, bem como os alvos moleculares regulados especificamente pela (R)-cetamina;
- d) Avaliar, através do teste de preferência por sacarose, a indução do comportamento tipo-anedônico em ratos Wistar expostos ao CVS e os efeitos da administração aguda

- da (R)-cetamina neste comportamento;
- e) Investigar, através da análise proteômica, as proteínas diferencialmente expressas no CPF de animais com comportamento em relação aos controles e de animais respondedores à (R)-cetamina em comparação ao grupo não-respondedor;
 - f) Detectar uma assinatura molecular subjacente à resposta ao tratamento com (R)-cetamina, a fim de lançar luz sobre novos possíveis alvos farmacológicos para o manejo rápido de sintomas depressivos.

PARTE II

Artigos Científicos

3 ARTIGOS CIENTÍFICOS

3.1 CAPÍTULO 1

Título: *Is (R)-ketamine a potential therapeutic agent for treatment-resistant depression with less detrimental side effects? A review of molecular mechanisms underlying ketamine and its enantiomers*

Autores: Ellen Scotton, Bárbara Antqueviezc, Mailton França de Vasconcelos, Giovana Dalpiaz, Luiza Paul Géa, Jéferson Ferraz Goularte, Rafael Colombo, Adriane Ribeiro Rosa

Doi: 10.1016/j.bcp.2022.114963

Status: Publicado em 2022

Revista: *Biochemical Pharmacology*

Fator de Impacto: 5.8

3.2 CAPÍTULO 2

Título: *Differentially regulated targets in the fast-acting antidepressant effect of (R)-ketamine: A systems biology approach*

Autores: Ellen Scotton, Pedro Lenz Casa, Fernanda Pessi de Abreu, Scheila de Avila e Silva, Renata Luiza Boff Wilges, Marcos Vinicius Rossetto, Luiza Paul Géa, Adriane R. Rosa, Rafael Colombo

Doi: 10.1016/j.pbb.2023.173523

Status: Publicado em 2023

Revista: *Pharmacology Biochemistry and Behavior*

Fator de Impacto: 3.6

3.3 CAPÍTULO 3

Título: *Molecular signature underlying (R)-ketamine rapid antidepressant response on CVS-induced anhedonic-like behavior*

Autores: Ellen Scotton, Paola Rampelotto Ziani, Renata Luiza Boff Wilges, Pedro Henrique da Rosa Correa, Lucas Azambuja Giordano, Jéferson Ferraz Goularte, Tainá Schons, Dirson João Stein, Josimar Macedo de Castro, Marco Antônio de Bastiani, Eduardo Giovanni de Oliveira Soares, Douglas Bernardo Paixão, Caren Daniele Galeano da Silva, Paulo Henrique Schneider, Rafael Colombo, Adriane R. Rosa.

Status: Submetido em 2023

Revista: Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry

Fator de Impacto: 5.6

PARTE III

Discussão e Conclusão

4. DISCUSSÃO

A DM é uma doença com neurobiologia complexa e heterogênea, envolvendo uma série de fatores genéticos e ambientais, alterações na estrutura e função cerebral, desequilíbrio no eixo cérebro-intestino, inflamação e desregulação da resposta ao estresse via eixo HPA (MARX et al., 2023). Além disso, a suscetibilidade biológica aliada à exposição a diferentes fatores de risco ao longo da vida apresenta um papel determinístico na manifestação da DM (HERRMAN et al., 2022). Estima-se que um terço dos pacientes com DM apresente falha na resposta a pelo menos dois medicamentos antidepressivos em dose e duração adequadas, experimentando a DRT (CONWAY; GEORGE; SACKEIM, 2017; JOHN RUSH et al., 2006; ZEFIROVA et al., 1986). Ademais, menos da metade dos indivíduos atinge a remissão completa dos sintomas, mesmo após várias tentativas de tratamento (SINYOR; SCHAFFER; LEVITT, 2010). Em comparação a pacientes com DM, os indivíduos refratários possuem mais comorbidades, pior qualidade de vida, representam maiores custos no âmbito de saúde pública e estão mais suscetíveis a desfechos graves como incapacidade funcional e, em última escala, o suicídio (DIBERNARDO et al., 2018; JOHNSTON et al., 2019; KERN et al., 2023; KUBITZ et al., 2013; MRAZEK et al., 2014; PILON et al., 2019; SOARES et al., 2021).

Dada a eficácia limitada dos tratamentos convencionais, sua repercussão na vida dos pacientes refratários, bem como o impacto social e econômico da DRT, a busca por novos esquemas terapêuticos mais eficazes tem sido um importante foco da comunidade científica. Crescentes evidências têm indicado que interações entre o sistema imune e o cérebro estão intimamente ligadas à resistência ao tratamento (ALMUTABAGANI et al., 2023; AMODEO; TRUSSO; FAGIOLINI, 2017; HUANG et al., 2018; STRAWBRIDGE et al., 2019). Como descrito anteriormente, em consequência ao aumento da resposta inflamatória, ocorre a ativação exacerbada dos NMDAR por glutamato ou ácido quinolínico, sendo essa, uma via pela qual a inflamação parece contribuir com os sintomas depressivos (CARVALHO et al., 2013; KOPCHINA FELTES et al., 2017). Nesse contexto, a descoberta do efeito antidepressivo agudo e sustentado provocado por doses sub-anestésicas de cetamina - um antagonista de NMDAR - em pacientes com DRT mudou a direção das pesquisas voltadas para o manejo dessa condição.

No artigo que compõe o capítulo 1 desta tese, realizamos uma revisão narrativa da literatura, abordando os mecanismos envolvidos no potencial efeito antidepressivo rápido da cetamina e de seus enantiômeros, além de discutirmos os efeitos adversos desses agentes glutamatérgicos (SCOTTON et al., 2022). A cetamina é um antidepressivo de nova geração

que, em contraste com fármacos de ação monoaminérgica, exerce efeito antidepressivo poucas horas após a administração em pacientes com DM e DRT (ATES-ALAGOZ; ADEJARE, 2013; MACHADO-VIEIRA et al., 2010; THASE et al., 2002). No entanto, alguns efeitos colaterais são frequentemente observados, tais como sintomas dissociativos e psicotomiméticos, além do potencial de abuso após tratamento crônico (FREEDMAN, 2016).

A cetamina é uma mistura racêmica que compreende partes iguais de dois enantiômeros: (R)-cetamina e (S)-cetamina. A (S)-cetamina tem maior afinidade de ligação ao NMDAR (~4 vezes) e potência anestésica (~3–4 vezes) do que a (R)-cetamina (DOMINO, 2010; EBERT et al., 1997). Após resultados encorajadores com o uso de cetamina racêmica em pacientes com DRT, a indústria farmacêutica concentrou-se na investigação da (S)-cetamina, e desenvolveu uma nova terapia antidepressiva baseada em sua administração intranasal denominada Spravato®. Estudos de fase III asseguram a eficácia e segurança do spray nasal de (S)-cetamina como antidepressivo de ação rápida para pacientes com DRT, embora os efeitos colaterais mais comuns incluam dissociação, náusea, vertigem, disgeusia e tontura (FEDGCHIN et al., 2019; POPOVA et al., 2019). Em março de 2020, o uso de Spravato® foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em conjunto com terapia antidepressiva oral, para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com DM com comportamento ou ideação suicida aguda (“SPRAVATO® (cloridrato de escetamina)”, 2020). Apesar do efeito antidepressivo robusto, as limitações intrínsecas ao uso da (S)-cetamina conduzem a atenção da ciência para estudos pré-clínicos focados na investigação dos efeitos da (R)-cetamina em roedores. Até o presente momento, essas evidências apontam para uma maior potência antidepressiva, acompanhada de efeitos mais duradouros em comparação a cetamina racêmica e a (S)-cetamina, além de efeitos colaterais mais brandos (GETACHEW et al., 2018; YANG et al., 2015a, 2016; ZHANG; LI; HASHIMOTO, 2014).

Os principais mecanismos antidepressivos propostos para a cetamina e seus enantiômeros envolvem a sinapse glutamatérgica tripartite no CPF medial, bem como características anatomofuncionais específicas (SCOTTON et al., 2022). A cetamina atua bloqueando os NMDARs pré-sinápticos localizados nos interneurônios GABAérgicos do CPF medial, o que, por sua vez, leva à desinibição de neurônios piramidais glutamatérgicos (MILLER; MORAN; HALL, 2016). Com o aumento da atividade de disparo das células piramidais, ocorre maior liberação de glutamato. A atividade glutamatérgica aprimorada ativa os AMPARs pós-sinápticos, estendendo seus efeitos excitatórios a outros neurônios. A cetamina também bloqueia os NMDARs pós-sinápticos localizados nos neurônios glutamatérgicos. Consequentemente, ocorre uma diminuição da fosforilação do fator de

elongação eucariótico 2 (eEF2) dependente de cálcio, levando à dessupressão da tradução do BDNF no hipocampo. Os efeitos da cetamina também promovem a ativação da via mTOR e a dessupressão do BDNF, estimulando a tradução de proteínas sinápticas como a proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD95), a sinapsina 1 (SYN1) e uma subunidade de AMPAR denominada GluA1, a qual reforça a internalização de AMPAR em vesículas que medeiam o seu tráfego para sinapses, permitindo a maior inserção de AMPAR na membrana pós sináptica, aumentando a arborização dendrítica e promovendo, por fim, a sinaptogênese (SCOTTON et al., 2022; ZHOU et al., 2014).

A presença constante de glutamato extracelular pode levar à excitotoxicidade neuronal devido à ativação de NMDARs extra-sinápticos. A inibição desses receptores pela cetamina dessuprime a função mTORC1, que, por sua vez, induz a síntese de proteínas sinápticas e atenua a ativação de vias apoptóticas (MILLER et al., 2014). Além disso, as células gliais, os interneurônios GABAérgicos e os neurônios glutamatérgicos pré-sinápticos apresentam transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs) responsáveis por recapturar o glutamato extracelular (SCHOUSBOE et al., 2014). Dessa forma, o processo de recaptção astrocitária, concomitante ao bloqueio dos NMDARs extra-sinápticos pela ação da cetamina, previne a ocorrência de excitotoxicidade glutamatérgica.

De forma semelhante à cetamina racêmica, seus enantiômeros bloqueiam, com afinidades diferentes, os NMDARs localizados nos interneurônios GABAérgicos e, assim, ativam os AMPARs de células piramidais, promovendo o aumento da sinalização BDNF-TrkB. Eles também antagonizam os NMDARs pós-sinápticos localizados em neurônios glutamatérgicos, levando à diminuição da fosforilação do eEF2 e dessupressão da tradução do BDNF no hipocampo, com o estímulo da via de sinalização BDNF-TrkB. Além disso, alguns estudos mostram que a (S) e (R)-cetamina podem ativar a mTORC1 e ERK, respectivamente, estimulando a sinalização BDNF-TrkB. Ambas as vias promovem a tradução de proteínas relacionadas à sinaptogênese, incluindo o próprio BDNF (HARE; GHOSAL; DUMAN, 2017; SCOTTON et al., 2022). É importante mencionar que todos os mecanismos mencionados acima melhoram a arborização dendrítica e parecem corroborar com o efeito antidepressivo associado à (S)-cetamina e à (R)-cetamina.

Chang e colaboradores compararam a potência do efeito antidepressivo e os efeitos colaterais da cetamina racêmica e de seus enantiômeros quando administrados em dose única por via intranasal a camundongos expostos ao modelo de CSDS. Na mesma direção de evidências prévias, a (R)-cetamina apresentou um efeito antidepressivo mais potente e efeitos colaterais mais amenos do que a cetamina e a (S)-cetamina (CHANG et al., 2019). Através de

exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstrou-se que a (S)-cetamina, mas não a (R)-cetamina, provocou o aumento da atividade cerebral de áreas corticais e talâmicas em voluntários saudáveis juntamente com características psicotomiméticas (VOLLENWEIDER et al., 1997). Via de regra, antagonistas de NMDARs são reconhecidos pelo seu potencial de indução sobre a atividade dopaminérgica nas áreas mesolímbica e mesoestriatal. No entanto, Hashimoto e colaboradores demonstraram que, diferente da (R)-cetamina, apenas a (S)-cetamina induziu a liberação de dopamina após a exposição ao tratamento, o que parece estar associado aos efeitos colaterais subsequentes à administração desse fármaco (HASHIMOTO et al., 2017). O aumento da liberação de dopamina nos terminais pré-sinápticos e a ocupação dos receptores de dopamina em regiões mesolímbicas são considerados características centrais de transtornos psicóticos, bem como os mecanismos associados às propriedades de recompensa para diversas substâncias (KOKKINO; ASHOK; HOWES, 2018). De modo geral, a atividade dopaminérgica exacerbada parece estar associada aos efeitos adversos inerentes ao uso de (S)-cetamina, bem como seu potencial de abuso (CHANG et al., 2019; YANG et al., 2015a). Além disso, a menor afinidade da (R)-cetamina pelos NMDARs em comparação a (S)-cetamina pode representar um efeito protetor que previne os efeitos colaterais, ao mesmo tempo que induz ação antidepressiva pelo estímulo da sinaptogênese.

Considerando os dados compilados no primeiro capítulo, os quais tangem o potencial antidepressivo e o perfil de segurança encorajador da (R)-cetamina, conduzimos nosso segundo artigo, que compõe o capítulo 2 desta tese. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo da literatura utilizando uma abordagem semântica associada à biologia de sistemas para identificar potenciais biomoléculas envolvidas nos efeitos antidepressivos de ação rápida da cetamina e de seus enantiômeros. Nesse trabalho, realizamos uma análise *in silico*, precedida por uma revisão sistemática, com o objetivo principal de identificar possíveis alvos moleculares regulados especificamente pela (R)-cetamina.

Inicialmente, analisamos a rede de interação proteína-proteína de biomoléculas com a regulação compartilhada pelos três fármacos. Dentre os principais achados, detectamos a regulação positiva de subunidades dos receptores AMPARs, BDNF, TrkB e PSD-95, proteínas amplamente descritas como mediadores dos efeitos antidepressivos da cetamina e de seus enantiômeros (LI et al., 2010; NOSYREVA et al., 2013; SCOTTON et al., 2022). Além disso, como esperado, encontramos subunidades dos NMDARs reguladas negativamente, refletindo o antagonismo dos fármacos sobre este receptor. A análise de enriquecimento gênico envolvendo esses alvos destacou processos biológicos relacionados com a modulação sináptica, incluindo transmissão glutamatérgica, sinalização sináptica, regulação da plasticidade

sináptica, densidade pós-sináptica, espinhos dendríticos e projeção de neurônios. Esses achados vão ao encontro dos mecanismos descritos no artigo do capítulo 1.

Adicionalmente, algumas vias biológicas relacionadas a doenças neurodegenerativas foram enriquecidas em nossa análise. Identificamos que a proteína beta amiloide (A β) - um marcador de neuroprogressão da doença de Alzheimer (AD) - é regulada negativamente pela cetamina racêmica. É válido destacar que genes envolvidos com a progressão da AD geralmente estão relacionados ao comprometimento de funções cognitivas e executivas, domínios tipicamente afetados na DM (ÁVILA-VILLANUEVA et al., 2022; CALABRÒ et al., 2020). Dessa maneira, como a DM é um fator de risco para AD, a infrarregulação da A β pela cetamina sugere uma sobreposição na neurobiologia de ambas doenças e um potencial benefício deste agente na função cognitiva de indivíduos que sofrem de DM (AMAKIRI et al., 2019; LUTZ et al., 2020).

Como objetivo central, nosso trabalho identificou alvos modulados especificamente pela (R)-cetamina, apontando para a regulação positiva de receptores TGF- β 1 e MAPKs, e para a regulação negativa de ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL) e SERT. O TGF- β 1 é uma citocina pleiotrópica, com propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, expressa constitutivamente na microglia, previamente descrita como um potente imunoregulador em experimentos *in vivo* e *in vitro* (MAKWANA et al., 2007; SPITTAU et al., 2013; TAYLOR et al., 2017). Ele também atua como um fator essencial para a maturação microglial e é responsável por modular as funções da microglia no SNC (ZÖLLER et al., 2018). O RANKL, por sua vez, é uma citocina que pode induzir mecanismos de neuroinflamação quando atuante sobre os astrócitos, bem como é capaz de suprimir a resposta inflamatória quando atua sobre a microglia (ONO et al., 2020). Nesse cenário, a regulação dos receptores de TGF- β 1 e do RANKL pela (R)-cetamina pode ser pertinente em doenças de base inflamatória, como a DM.

Além das biomoléculas acima discutidas, identificamos que a (R)-cetamina regula de forma positiva diversas MAPKs, as quais estão envolvidas com vias de transdução de sinal que medeiam diversas funções celulares, como crescimento, diferenciação e sobrevivência celular (WANG; MAO, 2019). A ativação da via MAPK/ERK está associada ao aumento da síntese de BDNF e de sua sinalização, estimulando o processo de neuroplasticidade, o que poderia justificar os efeitos mais potentes e duradouros da (R)-cetamina, evidenciados em estudos pré-clínicos (YANG et al., 2018; YAO et al., 2022b). Ademais, o enantiômero (R) parece regular de forma negativa o transportador de serotonina, conhecido como SERT, responsável pela recaptação desse neurotransmissor. Dessa forma, sugere-se que a infrarregulação do SERT

possa promover o aumento de serotonina na fenda sináptica - mecanismo classicamente explorado nos antidepressivos convencionais - sustentando o efeito antidepressivo da (R)-cetamina. Esses resultados reforçam o envolvimento da neurotransmissão glutamatérgica e da neuroplasticidade nos efeitos antidepressivos dos três fármacos estudados. Adicionalmente, identificamos algumas particularidades na ação da (R)-cetamina em relação à cetamina racêmica e à (S)-cetamina, o que nos levou à elaboração de um terceiro artigo, que compõe o capítulo 3 desta tese.

Neste trabalho, detectamos experimentalmente uma assinatura molecular subjacente à resposta antidepressiva rápida da (R)-cetamina em um modelo animal que mimetiza a DM. Após cinco semanas, a exposição ao CVS induziu comportamento-tipo anedônico nos ratos Wistar suscetíveis ao estresse, identificado pela diminuição da preferência por sacarose em relação aos animais controle e resilientes. Apesar da disfuncionalidade de várias regiões cerebrais na DM, alterações no funcionamento do CPF podem ser críticas devido ao seu papel fundamental na modulação do comportamento e no controle da resposta ao estresse (ARNSTEN, 2015). Sabe-se que a exposição sustentada ao CVS induz mudanças funcionais no circuito CPF-mesolímbico, podendo contribuir para a manifestação do comportamento tipo-anedônico (MCEWEN; MORRISON, 2013; STANTON et al., 2019). Além disso, o estresse crônico representa um fator de risco significativo para a DM (KENDLER; KARKOWSKI; PRESCOTT, 1999; OTTE et al., 2016), sendo um estímulo ambiental amplamente utilizado para reproduzir aspectos da neurobiologia dessa doença em roedores, como a indução da resposta inflamatória e a hiperativação do eixo HPA (BOYLE et al., 2023). As anormalidades resultantes do CVS podem incluir disfunção da neurotransmissão glutamatérgica e da sinaptogênese (DUMAN, 2014; SCOTTON et al., 2022).

As análises de enriquecimento funcional realizadas no CPF dos animais com comportamento tipo-anedônico destacaram processos biológicos complexos prejudicados após exposição ao CVS, os quais convergem para a fisiopatologia da DM, conforme descrito acima. Dentre eles destacam-se o sistema imune, a resposta inflamatória e a atividade de receptores envolvidos na neurotransmissão. A sinapse glutamatérgica, considerada o núcleo dos mecanismos antidepressivos de ação rápida, foi identificada como o componente celular mais pronunciado pela análise. Além disso, a proteômica revelou uma diminuição da expressão de duas proteínas - Nptxr e Gal-1 - no CPF de animais com comportamento tipo-anedônico em comparação ao grupo controle.

O Nptxr consiste em um receptor que viabiliza o agrupamento pós-sináptico de AMPARs em sinapses excitatórias, sendo fundamentalmente implicado nos processos de

sinaptogênese (SIA et al., 2007) e plasticidade sináptica (XU et al., 2003). Em contraste, postula-se que o estresse crônico reduz a arborização dendrítica e a densidade dendrítica no CPF e no hipocampo de roedores (HARE; GHOSAL; DUMAN, 2017; LISTON et al., 2006; VYAS et al., 2002), assim como promove a hipoconectividade da rede neuronal no CPF através da diminuição da função e da expressão de AMPARs, resultando no comportamento tipo-depressivo (LEE et al., 2022; WEI et al., 2016, 2018). O Nptxr também foi identificado como um biomarcador de progressão da AD, apresentando-se em maior nível nos pacientes com comprometimento cognitivo leve e em níveis reduzidos nos pacientes em estágio avançado de doença (HENDRICKSON et al., 2015; LLANO et al., 2017; SPELLMAN et al., 2015; WILDSMITH et al., 2014). Em uma revisão sistemática recente, Kriesche e colaboradores demonstram uma correlação positiva entre o declínio cognitivo e o número de episódios depressivos bem como a gravidade da doença (KRIESCHE et al., 2023). Adicionalmente, alterações cognitivas precoces parecem predizer uma pior resposta ao tratamento antidepressivo (PARK et al., 2018), e o prejuízo de domínios cognitivos está associado à resistência terapêutica na DM (ETKIN et al., 2015). Assim, a diminuição da expressão de Nptxr pode estar associada ao declínio neuronal como resultado da disfuncionalidade da neurotransmissão glutamatérgica dependente de AMPAR e suas respectivas implicações biológicas.

Além disso, nossos resultados evidenciaram uma expressão diminuída de Gal-1 em animais com comportamento tipo-anedônico em comparação ao grupo controle. Essa proteína desempenha um papel essencial na modulação da resposta inflamatória e remodelamento de tecidos danificados no SNC (AALINKEEL; MAHAJAN, 2016; VERSCHUERE et al., 2014). Em nível central, a Gal-1 atenua a microglia pró-inflamatória (fenótipo tipo M1), protegendo o SNC da neurodegeneração induzida pela inflamação (STAROSSOM et al., 2012). Através da ativação do antígeno leucocitário comum (CD45), seu ligante endógeno (WALZEL et al., 1999), a Gal-1 regula negativamente a ativação de M1, e induz a ativação do fenótipo anti-inflamatório da microglia (M2) (STAROSSOM et al., 2012). Embora seus mecanismos neuroprotetores não sejam totalmente compreendidos, essa proteína parece atenuar a toxicidade do glutamato (LEKISHVILI et al., 2006), além de aumentar a síntese e liberação de BDNF (ENDO, 2005; QU et al., 2010; SASAKI et al., 2004). Devido à expressão de BDNF ser induzida pela Gal-1, sugere-se que essa proteína favoreça o crescimento de neuritos e a conectividade sináptica, processos prejudicados em transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse, como a DM (BONSACK; SUKUMARI-RAMESH, 2019; QU et al., 2010; SARTIM et al., 2020; SASAKI et al., 2004). À luz das propriedades neuroprotetoras da Gal-1, a modulação desta proteína pode resultar na diminuição da neuroinflamação e no aumento de

BDNF, sugerindo que ela possa atuar como um novo alvo terapêutico para a DM e outras doenças do SNC.

Adicionalmente, constatamos que uma única administração de (R)-cetamina (20 mg/kg, i.p.) foi capaz de reverter o comportamento tipo-anedônico em metade dos animais com esse comportamento expostos à intervenção farmacológica. Diversas evidências prévias demonstram o efeito antidepressivo da (R)-cetamina (RAFAŁO-ULIŃSKA; PAŁUCHA-PONIEWIERA, 2022; XIONG et al., 2019) em modelos animais de DM, mas, até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a avaliar a resposta ao tratamento em animais com comportamento tipo-anedônico, classificando-os como respondedores e não-respondedores à (R)-cetamina. Ao compararmos o proteoma do CPF de ambos os grupos, identificamos alvos envolvidos na modulação do estresse oxidativo, metabolismo energético, sinaptogênese, arborização dendrítica, neuroinflamação, expressão gênica e comprimento dos telômeros, convergindo para temas biológicos amplamente documentados na fisiopatologia da DM. Dentre eles, detectamos a expressão aumentada de sete DEPs: anexina 5 (*Anxa5*), regulador da via de sinalização TOR (*Tipr1*), alfa estéril e motivo TIR contendo 1 (*Sarm1*), *scaffold attachment factor B* (*Safb*), ribonucleoproteína heterogênea (*HnRNP*) C, *HnRNP A2/B1* e Glicose-6-fosfato desidrogenase (*G6pd*), além da expressão diminuída de enzima málica 1 (*Me1*) e *tweety-homolog 1* (*Ttyh1*) nos animais respondedores em comparação aos não-respondedores, as quais serão brevemente discutidas a seguir.

A *Anxa5* consiste em uma proteína com papel neuroprotetor, sendo sua expressão intimamente relacionada à modulação da resposta inflamatória, incluindo a supressão do fenótipo microglial M1 e diminuição de níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6 (GAO et al., 2023). Além disso, a *Anxa5* exerce controle sobre a apoptose celular (EWING et al., 2011) e apresenta função antioxidante, diminuindo e aumentando, respectivamente, a ativação de vias reguladas pelo fator nuclear κ B (NF- κ B) e pelo fator nuclear-eritroide 2 relacionado ao fator 2 (*Nrf2*)(GAO et al., 2023; GIDROL et al., 1996; ZHANG et al., 2019).

Também identificamos um aumento da expressão de *Tipr1* - uma proteína reguladora da proteína fosfatase 2A (PP2A) - em animais respondedores ao tratamento. A inibição de PP2A por *Tipr1* pode estimular a sinalização dependente da mTOR (NAKASHIMA et al., 2013) e ERK (LETOURNEUX; ROCHER; PORTEU, 2006), vias que convergem para o aumento da tradução de proteínas sinápticas (como o BDNF), bem como com o aumento da arborização dendrítica, desfechos previamente associados aos efeitos antidepressivos rápidos da (R)-cetamina (DUMAN, 2014; HA; REDMOND, 2008; URBANSKA et al., 2012; VAILLANT et al., 2002). Ao mesmo tempo foi detectada a expressão diminuída de *Ttyh1*, uma proteína com

função de canal de cloreto (HAN et al., 2019), previamente associada ao prejuízo da plasticidade sináptica *in vivo* (STEFANIUK et al., 2010). Evidências indicam que o aumento dessa proteína está envolvido no processo de epileptogênese, sugerindo o envolvimento da Ttyh1 na disfunção cerebral (LUKASIUK; KONTULA; PITKÄNEN, 2003; STEFANIUK et al., 2010; STEFANIUK; LUKASIUK, 2010).

Em contrapartida, o aumento de Sarm1, um membro da família do receptor Toll/interleucina-1 (TIR), esteve associado à resposta à (R)-cetamina. Essa proteína atua na redução de citocinas inflamatórias (como a IL-1 β e o TNF- α) (LIN et al., 2014) e da plasticidade sináptica (DEL REY et al., 2013; GRUBER-SCHOFFNEGGER et al., 2013), além de regular a arborização dendrítica, o crescimento axonal e a polaridade neuronal (CHEN et al., 2011). Sua expressão reduzida em células neuronais leva a mudanças na composição de proteínas pós-sinápticas, incluindo a subunidade de NMDAR - N1 (GluN1) e N2A (GluN2A) - o que lhe confere um papel essencial na manutenção da homeostase sináptica glutamatérgica (LIN; HSUEH, 2014).

Os neurônios transcrevem um número mais significativo de genes do que outros tipos de células (DJEALI et al., 2012) e, portanto, proteínas de ligação ao RNA (RBPs) devem ser expressas em níveis elevados para coordenar o processamento do RNA (GERSTBERGER; HAFNER; TUSCHL, 2014). Nesse contexto, os animais respondedores à (R)-cetamina apresentaram aumento na expressão de três RBPs: Safb, HnRNP A2/B1 e HnRNP C. Uma análise proteômica prévia mostrou que Safb coordena genes envolvidos no processo de *splicing*, funcionamento axonal e sináptico, bem como na regulação da densidade dendrítica, sugerindo que essa proteína age como um modulador chave de processos neuronais. O Safb também atua sobre o *splicing* alternativo da molécula de adesão de células neurais 1 (Ncam1), um regulador central da função sináptica (GNANAPAVAN; GIOVANNONI, 2013). Ademais, como o papel central dos HnRNPs na regulação da expressão gênica e do metabolismo celular confere integridade aos processos biológicos, o bom funcionamento do SNC é altamente dependente de suas funções (HUANG et al., 2017; LOW et al., 2021). Estudos anteriores mostraram que a HnRNP A2/B1 regula a atividade da telomerase e pode estar envolvida na manutenção da estabilidade dos telômeros (HE; SMITH, 2009; THIBAUT et al., 2021). O comprimento dos telômeros é um marcador de envelhecimento biológico, e telômeros mais curtos têm sido associados a vários distúrbios do SNC, incluindo a DM (RIDOUT et al., 2016). Além disso, um menor comprimento dos telômeros e a maior atividade da telomerase predizem uma resposta pior ao tratamento com ISRSs (HOUGH et al., 2016; RAMPERSAUD et al., 2023). Dessa forma, ao aumentar a expressão de HnRNP A2/B1, a (R)-cetamina modula um alvo que pode

ser crítico para a resistência ao tratamento. Demais achados apontam para a atuação de HnRNP A2/B1 sobre genes envolvidos na projeção de neuritos e no processo de mielinização e projeção (BIAMONTI et al., 1994), semelhante à função de HnRNP (IWATA et al., 2011).

A integridade bioquímica é vital para o funcionamento adequado do SNC. Devido ao elevado consumo de oxigênio, conteúdo rico em lipídios e alto metabolismo energético (SALIM, 2017), juntamente com os níveis relativamente baixos de enzimas antioxidantes (SOHAL; SOHAL; ULF, 1990), o SNC é altamente suscetível ao estresse oxidativo. A disfunção mitocondrial é uma anormalidade comum em pacientes com DM, juntamente com alterações no metabolismo energético, desequilíbrio redox, e dano celular via espécies reativas de oxigênio (EROs) (RAPPENEAU; WILMES; TOUMA, 2020). Nesse contexto, a G6pd, encontrada super expressa em animais respondedores à (R)-cetamina, é uma enzima essencial na síntese de fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), desempenhando um papel chave na regulação do estresse metabólico e da inflamação (KUM-TATT; TAN; SEET, 1975; STANTON, 2012). Concomitante à expressão aumentada de G6pd, identificamos a diminuição da expressão de Me1. Ambas as enzimas estão significativamente envolvidas na geração de NADPH através da via das pentoses, sugerindo que estas alterações simultâneas na atividade de G6pd e Me1 podem refletir uma redistribuição do fluxo metabólico, a fim de atingir um estado redox fisiológico.

Em suma, nossos resultados experimentais estão alinhados com descobertas prévias, mostrando que a exposição ao CVS leva ao prejuízo da atividade glutamatérgica e a mecanismos relacionados à neuroinflamação. De forma inovadora, a análise proteômica do presente estudo identificou duas novas proteínas associadas ao comportamento tipo-anedônico (Nptxr e Gal-1), as quais apresentam papel crucial nos processos biológicos acima mencionados. Ainda, ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a resposta ao tratamento com (R)-cetamina, incluindo a investigação do proteoma de animais respondedores em comparação aos não respondedores. Nossos resultados sugerem novos potenciais alvos terapêuticos associados com a resposta antidepressiva rápida à (R)-cetamina, incluindo o aumento da expressão de Anxa5, Tip1r, Sarm1, Safb, HnRNP C, HnRNP A2/B1, G6pd, bem como a diminuição da expressão de Me1 e Ttyh1. É importante destacar que todas as DEPs mencionadas modulam processos classicamente documentados na DM, como o estresse oxidativo, metabolismo energético, sinaptogênese, arborização dendrítica, neuroinflamação, expressão gênica e comprimento dos telômeros, alguns já explorados nos capítulos 1 e 2 desta tese.

Curiosamente, apesar de em nosso artigo experimental não termos identificado os mesmos alvos da análise *in silico*, ao compararmos as biomoléculas reguladas especificamente pela (R)-cetamina (descritas no capítulo 2), com as DEPs associadas à resposta ao tratamento com (R)-cetamina (descritas no capítulo 3), é possível destacar algumas convergências em ambos resultados. A Gal-1, cuja expressão estava diminuída nos animais com comportamento tipo-anedônico, apresenta um papel anti-inflamatório importante, atenuando o fenótipo microglial M1. Nesse sentido, identificamos que tanto a ação do TGF- β 1 sobre seus receptores e RANKL (regulados positivamente pela (R)-cetamina) como a Anxa5 (cuja expressão foi aumentada após o tratamento com (R)-cetamina) apresentam como propriedade comum a modulação da microglia, sugerindo uma atuação direta sobre a neuroinflamação induzida pela exposição sustentada ao estresse, dado congruente com mecanismos sumarizados em nosso artigo de revisão. Adicionalmente, os animais com comportamento tipo-anedônico apresentaram a diminuição da expressão de Nptxr, um receptor que viabiliza o agrupamento pós-sináptico de AMPAR nas sinapses excitatórias, mecanismo essencial para o processo de sinaptogênese e plasticidade sináptica. Nesse contexto, as análises *in silico* identificaram que as vias MAPK/ERK são reguladas positivamente pela (R)-cetamina, o que já havíamos discutido no capítulo 1, e nossos resultados experimentais apontaram para o aumento da expressão de Tip1r em animais respondedores ao tratamento com (R)-cetamina. Essa proteína estimula indiretamente - pela regulação de PP2A - a sinalização via ERK, aumentando a tradução de proteínas sinápticas, bem como a arborização dendrítica, mecanismos essenciais para a ocorrência do efeito antidepressivo rápido.

Por fim, ressaltamos que não foram identificadas diferenças entre o proteoma dos animais com comportamento tipo-anedônico tratados com salina e os animais que não responderam ao tratamento com (R)-cetamina. Esse dado sugere que o tratamento com placebo resultou em um perfil molecular altamente semelhante ao dos animais não-respondedores à (R)-cetamina, reforçando a importância de mais estudos que busquem marcadores de resposta farmacológica, a fim de auxiliar no desenvolvimento de esquemas terapêuticos mais efetivos e personalizados.

5. CONCLUSÃO

De acordo com as observações contidas nesta tese, fica evidente a complexidade neurobiológica da DM e da DRT, bem como os múltiplos fatores envolvidos em seu desenvolvimento. Ao mesmo tempo, independente dos efeitos adversos intrínsecos a administração da cetamina racêmica e da (S)-cetamina, seu uso no manejo da DRT representou um marco importante no avanço farmacológico em psiquiatria. No âmbito pré-clínico, a (R)-cetamina parece promover uma resposta antidepressiva semelhante à cetamina e à (S)-cetamina, com um melhor perfil de tolerabilidade, podendo representar uma alternativa terapêutica para a DRT. Apesar de sua eficácia antidepressiva necessitar de maiores investigações clínicas, estudos recentes demonstram indícios de resposta farmacológica em pacientes refratários, além de resultados encorajadores quanto ao perfil de segurança da (R)-cetamina.

Com base nos três capítulos que compõem esta tese, podemos inferir que os mecanismos subjacentes à cetamina e seus enantiômeros convergem para temas biológicos extensivamente documentados na fisiopatologia da DM, com destaque para a modulação da neurotransmissão glutamatérgica, sinaptogênese e inflamação. O gatilho molecular associado às propriedades antidepressivas desses fármacos envolve a inibição dos NMDARs (em diferente escala) seguida pela ativação de AMPARs. Contudo, nossos achados sugerem particularidades no mecanismo de ação da (R)-cetamina em comparação à cetamina racêmica e à (S)-cetamina, como a regulação positiva de receptores TGF- β 1 e da via MAPK/ERK, e a regulação negativa de RANKL e SERT, conforme discutido no capítulo 2. Além disso, a partir das análises proteômicas explanadas no capítulo 3, identificamos uma assinatura molecular subjacente à resposta rápida ao tratamento com (R)-cetamina em um modelo de CVS, caracterizada pelo aumento da expressão de *Anxa5*, *Tiprl*, *Sarm1*, *Safb*, *HnRNP C*, *HnRNP A2/B1*, *G6pd*, bem como a diminuição da expressão de *Me1* e *Ttyh1*, lançando luz sobre novos alvos potenciais para intervenção farmacológica.

Em suma, os achados da presente tese nos permitem concluir que, apesar da (R)-cetamina atuar como antagonista parcial dos NMDAR, mecanismos moleculares subsequentes ao bloqueio desses receptores - como a modulação da neuroinflamação e da sinaptogênese - são centrais na ocorrência do efeito antidepressivo rápido desse fármaco. Ainda, considerando os resultados promissores a respeito do potencial terapêutico da (R)-cetamina e de seu perfil de segurança, mais estudos são necessários para elucidar completamente seus mecanismos envolvidos com a reversão do comportamento tipo-anedônico, bem como para explorar os alvos associados à resposta antidepressiva.

REFERÊNCIAS

- AALINKEEL, R.; MAHAJAN, S. D. Neuroprotective role of galectin-1 in central nervous system pathophysiology. **Neural Regeneration Research**, v. 11, n. 6, p. 896–897, 1 jun. 2016.
- ABBAR, M. et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. **BMJ**, v. 376, p. e067194, 2 fev. 2022.
- ADORJAN, K.; FALKAI, P. Premature mortality, causes of death, and mental disorders. **The Lancet**, v. 394, n. 10211, p. 1784–1786, 16 nov. 2019.
- AEBERSOLD, R.; MANN, M. Mass spectrometry-based proteomics. **Nature**, v. 422, n. 6928, p. 198–207, mar. 2003.
- AHMED, G. K. et al. Antidepressant and anti-suicidal effects of ketamine in treatment-resistant depression associated with psychiatric and personality comorbidities: A double-blind randomized trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 325, p. 127–134, 15 mar. 2023.
- AKIL, H.; NESTLER, E. J. The neurobiology of stress: Vulnerability, resilience, and major depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 49, p. e2312662120, 5 dez. 2023.
- AL SHWEIKI, M. R. et al. S-ketamine induces acute changes in the proteome of the mouse amygdala. **Journal of Proteomics**, v. 216, p. 103679, 30 mar. 2020.
- ALBERT, P. R.; BENKELFAT, C.; DESCARRIES, L. The neurobiology of depression—revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1601, p. 2378–2381, 5 set. 2012.
- ALMUTABAGANI, L. F. et al. Inflammation and Treatment-Resistant Depression from Clinical to Animal Study: A Possible Link? **Neurology International**, v. 15, n. 1, p. 100–120, 16 jan. 2023.
- ALNEFEESI, Y. et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 151, p. 693–709, jul. 2022.
- AMAKIRI, N. et al. Amyloid beta and microRNAs in Alzheimer’s disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 2019.
- AMODEO, G.; TRUSSO, M. A.; FAGIOLINI, A. Depression and Inflammation: Disentangling a Clear Yet Complex and Multifaceted Link. **Neuropsychiatry**, v. 7, n. 4, p. 448–457, 2017.
- ANTONIUK, S. et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 99, p. 101–116, abr. 2019.

ARNOLD, S. E. et al. Plasma biomarkers of depressive symptoms in older adults. **Translational Psychiatry**, v. 2, n. 1, p. e65–e65, jan. 2012.

ARNSTEN, A. F. T. Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1376–1385, 28 out. 2015.

atai Life Sciences Announces Results from Phase 2a Trial of PCN-101 (R-ketamine) for Treatment-Resistant Depression | ATAI Life Sciences N.V. Disponível em:

<<https://ir.atai.life/news-releases/news-release-details/atai-life-sciences-announces-results-phase-2a-trial-pcn-101-r/>>. Acesso em: 7 jan. 2024.

atai Life Sciences Announces Results from the Phase 1 IV-to-Subcutaneous Bridging Study of PCN-101 (R-Ketamine) | ATAI Life Sciences N.V. Disponível em:

<<https://ir.atai.life/news-releases/news-release-details/atai-life-sciences-announces-results-phase-1-iv-subcutaneous/>>. Acesso em: 7 jan. 2024.

ATES-ALAGOZ, Z.; ADEJARE, A. NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Depression. **Pharmaceuticals**, v. 6, n. 4, p. 480–499, 3 abr. 2013.

ÁVILA-VILLANUEVA, M. et al. Brain Structural and Functional Changes in Cognitive Impairment Due to Alzheimer’s Disease. **Frontiers in Psychology**, v. 13, 21 jun. 2022.

BANASR, M.; DWYER, J. M.; DUMAN, R. S. Cell atrophy and loss in depression: Reversal by antidepressant treatment. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 23, n. 6, p. 730–737, dez. 2011.

BERMAN, R. M. et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. **Biol Psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 351–354, 2000.

BERRIDGE, K. C.; KRINGELBACH, M. L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. **Psychopharmacology**, v. 199, n. 3, p. 457–480, ago. 2008.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 137–151, fev. 2006.

BIAMONTI, G. et al. **Two homologous genes, originated by duplication, encode the human hnRNP proteins A2 and A1** *Nucleic Acids Research*. [s.l.: s.n.].

BONSACK, F.; SUKUMARI-RAMESH, S. Differential cellular expression of galectin-1 and galectin-3 after intracerebral hemorrhage. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, 14 maio 2019.

BORSELLINO, P. et al. Ketamine and the Disinhibition Hypothesis: Neurotrophic Factor-Mediated Treatment of Depression. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 5, p. 742, maio 2023.

BOT, M. et al. Serum proteomic profiling of major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 5, n. 7, p. e599, 14 jul. 2015.

BOUKEZZI, S. et al. Exaggerated amygdala response to threat and association with immune hyperactivity in depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 104, p. 205–212, 1 ago. 2022.

BOYLE, C. C. et al. Stress to inflammation and anhedonia: Mechanistic insights from preclinical and clinical models. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 152, 1 set. 2023.

CALABRÒ, M. et al. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. **AIMS Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 86–132, 2020.

CAMPBELL, D. et al. Effects of depression on employment and social outcomes: a Mendelian randomisation study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 76, n. 6, p. 563–571, jun. 2022.

CARVALHO, L. A. et al. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. **Journal of Affective Disorders**, v. 148, n. 1, p. 136–140, 15 maio 2013.

CHANG, L. et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 181, p. 53–59, 1 jun. 2019.

CHEN, C. Y. et al. Sarm1, a negative regulator of innate immunity, interacts with syndecan-2 and regulates neuronal morphology. **Journal of Cell Biology**, v. 193, n. 4, p. 769–784, 16 maio 2011.

CHEN, M.-H. et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. **Psychiatry Research**, v. 269, p. 207–211, 1 nov. 2018.

CHESNEY, E.; GOODWIN, G. M.; FAZEL, S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. **World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, v. 13, n. 2, p. 153–160, jun. 2014.

CHEUNG, K.; THEULE, J. Paternal Depressive Symptoms and Parenting Behaviors: An Updated Meta-Analysis. **Journal of Child and Family Studies**, v. 28, n. 3, p. 613–626, 1 mar. 2019.

CLARKE, M. et al. Ketamine modulates hippocampal neurogenesis and pro-inflammatory cytokines but not stressor induced neurochemical changes. **Neuropharmacology**, v. 112, n. Pt A, p. 210–220, jan. 2017.

CONWAY, C. R.; GEORGE, M. S.; SACKEIM, H. A. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. **JAMA psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9–10, 1 jan. 2017.

COPPEN, A. **The Biochemistry of Affective Disorders** *The British Journal of Psychiatry*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core>>.

CRICK, F. H. On protein synthesis. **Symposia of the Society for Experimental Biology**, v. 12, p. 138–163, 1958.

DAVIS, J. M. Theories of Biological Etiology of Affective Disorders. **International Review of Neurobiology**, v. 12, p. 145–175, 1 jan. 1970.

DEL REY, A. et al. A cytokine network involving brain-borne IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNF α operates during long-term potentiation and learning. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 33, p. 15–23, out. 2013.

DIBERNARDO, A. et al. Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study. **BMC psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 352, 29 out. 2018.

DITZEN, C. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for major depression confirm relevance of associated pathophysiology. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 4, p. 1013–1025, mar. 2012.

DJEBALI, S. et al. Landscape of transcription in human cells. **Nature**, v. 489, p. 101–108, 6 set. 2012.

DOAN, S. N. Allostatic load: Developmental and conceptual considerations in a multi-system physiological indicator of chronic stress exposure. **Developmental Psychobiology**, v. 63, n. 5, p. 825–836, 2021.

DOMINO, E. F. Taming the ketamine tiger. 1965. **Anesthesiology**, v. 113, n. 3, p. 678–684, set. 2010.

DUMAN, R. S. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. **Dialogues Clinical Neurosciences**, v. 16, p. 11–27, 2014.

DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. **Science**, v. 338, n. 6103, p. 68–72, 5 out. 2012.

EBERT, B. et al. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. **European Journal of Pharmacology**, v. 333, n. 1, p. 99–104, 20 ago. 1997.

ENDO, T. **Glycans and Glycan-Binding Proteins in Brain: Galectin-1-Induced Expression of Neurotrophic Factors in Astrocytes** Current Drug Targets. [s.l.: s.n.].

ETKIN, A. et al. A cognitive-emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: a report from the iSPOT-D trial. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 6, p. 1332–1342, maio 2015.

EWING, M. M. et al. Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 31, n. 1, p. 95–101, jan. 2011.

FEDGCHIN, M. et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 10, p. 616–630, 1 out. 2019.

FELGER, J. C.; LOTRICH, F. E. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. **Neuroscience**, v. 246, p. 199–229, 2013.

- FERRARI, A. J. et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **PLOS Medicine**, v. 10, n. 11, p. e1001547, nov. 2013.
- FERRARI, A. J. et al. The Burden Attributable to Mental and Substance Use Disorders as Risk Factors for Suicide: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e91936, 2 abr. 2014.
- FLECK, M. P. et al. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. **Psychiatric Services**, v. 56, n. 8, p. 1005–1011, 2005.
- FRANZEN, A. D. et al. Cerebrospinal fluid proteome evaluation in major depressive disorder by mass spectrometry. **BMC Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 481, 1 out. 2020.
- FREEDMAN, R. Further investigation of ketamine. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 8, p. 761–762, 2016.
- FU, D.-J. et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 3, p. 19m13191, 12 maio 2020.
- FUKUMOTO, K. et al. Antidepressant potential of (R)-ketamine in rodent models: Comparison with (S)-ketamine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 361, n. 1, p. 9–16, 2017.
- GAO, Y. et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF- κ B/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways. **International Immunopharmacology**, v. 114, 1 jan. 2023.
- GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, v. 9, n. 2, p. 137–150, 1 fev. 2022.
- GÉA, L. P. et al. Anhedonic-like behavior correlates with IFN γ serum levels in a two-hit model of depression. **Behavioural Brain Research**, v. 373, p. 112076, 5 nov. 2019.
- GERHARD, D. M. et al. GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 3, p. 1336–1349, 2 mar. 2020.
- GERSTBERGER, S.; HAFNER, M.; TUSCHL, T. A census of human RNA-binding proteins. **Nature Reviews Genetics**, v. 15, n. 12, p. 829–845, 1 jan. 2014.
- GETACHEW, B. et al. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties. **BMC microbiology**, v. 18, n. 1, p. 222, 22 dez. 2018.
- GIDROL, X. et al. **Annexin-like protein from Arabidopsis thaliana rescues AoxyR mutant of Escherichia coli from H2O2 stress (oxidative stress/plant defense/salicylic acid/acquired resistance)**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.pnas.org>>.

- GJERSTAD, J. K.; LIGHTMAN, S. L.; SPIGA, F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 21, n. 5, p. 403–416, 15 maio 2018.
- GNANAPAVAN, S.; GIOVANNONI, G. Neural cell adhesion molecules in brain plasticity and disease. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 2, n. 1, p. 13–20, jan. 2013.
- GRUBER-SCHOFFNEGGER, D. et al. Induction of thermal hyperalgesia and synaptic long-term potentiation in the spinal cord Lamina I by TNF- α and IL-1 β is mediated by glial cells. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 15, p. 6540–6551, 10 abr. 2013.
- HA, S.; REDMOND, L. ERK mediates activity dependent neuronal complexity via sustained activity and CREB-mediated signaling. **Developmental Neurobiology**, v. 68, n. 14, p. 1565–1579, dez. 2008.
- HAN, Y. E. et al. Tweety-homolog (Ttyh) family encodes the pore-forming subunits of the swelling-dependent volume-regulated anion channel (VRAC_{swell}) in the brain. **Experimental Neurobiology**, v. 28, n. 2, p. 183–215, 1 abr. 2019.
- HARDINGHAM, G. E.; FUKUNAGA, Y.; BADING, H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. **Nature Neuroscience**, v. 5, n. 5, p. 405–414, maio 2002.
- HARE, B. D.; GHOSAL, S.; DUMAN, R. S. Rapid Acting Antidepressants in Chronic Stress Models: Molecular and Cellular Mechanisms. **Chronic Stress**, v. 1, p. 1–12, 2017.
- HASHIMOTO, K. Letter to the Editor: R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without risk of brain toxicity. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 11, p. 2449–2451, 1 ago. 2016a.
- HASHIMOTO, K. Ketamine's antidepressant action: beyond NMDA receptor inhibition. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 20, n. 11, p. 1389–1392, 1 nov. 2016b.
- HASHIMOTO, K. et al. Reduction of dopamine D2/3 receptor binding in the striatum after a single administration of esketamine, but not R-ketamine: a PET study in conscious monkeys. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 267, n. 2, p. 173–176, mar. 2017.
- HAWTON, K. et al. Risk factors for suicide in individuals with depression: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 147, n. 1, p. 17–28, 1 maio 2013.
- HE, Y.; SMITH, R. Nuclear functions of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A/B. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 7, p. 1239–1256, abr. 2009.
- HENDRICKSON, R. C. et al. High resolution discovery proteomics reveals candidate disease progression markers of Alzheimer's disease in human cerebrospinal fluid. **Plos One**, v. 10, n. 8, 13 ago. 2015.
- HERMAN, J. P. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 603–621, 15 mar. 2016.

HERRMAN, H. et al. Time for united action on depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. **The Lancet**, v. 399, n. 10328, p. 957–1022, 5 mar. 2022.

HESHMATI, M.; RUSSO, S. J. Anhedonia and the Brain Reward Circuitry in Depression. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, v. 2, n. 3, p. 146–153, 1 set. 2015.

HOUGH, C. M. et al. Leukocyte Telomere Length Predicts SSRI Response in Major Depressive Disorder: A Preliminary Report. **Complex Psychiatry**, v. 2, n. 2, p. 88–96, 2016.

HOWARD, D. M. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 343–352, mar. 2019.

HU, S. et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. **Neuroimmunomodulation**, v. 7, n. 3, p. 153–159, 2000.

HUANG, H. et al. RNA G-quadruplex secondary structure promotes alternative splicing via the RNA-binding protein hnRNP. **Genes and Development**, v. 31, n. 22, p. 2296–2309, 30 nov. 2017.

HUANG, M.-H. et al. Elevated tumor necrosis factor- α receptor subtype 1 and the association with abnormal brain function in treatment-resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 235, p. 250–256, 1 ago. 2018.

ISOMURA, Y. et al. Reward-Modulated Motor Information in Identified Striatum Neurons. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 25, p. 10209–10220, 19 jun. 2013.

IWATA, K. et al. Altering the expression balance of hnRNP C1 and C2 changes the expression of myelination-related genes. **Psychiatry Research**, v. 190, p. 364–366, 30 dez. 2011.

JAWAD, M. Y. et al. The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 21, n. 6, p. 841–852, jun. 2022.

JHAMANDAS, K. H. et al. Excitotoxicity of quinolinic acid: modulation by endogenous antagonists. **Neurotoxicity Research**, v. 2, n. 2–3, p. 139–155, 2000.

JOHN RUSH, A. et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, 2006.

JOHNSTON, K. M. et al. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. **Journal of Affective Disorders**, v. 242, p. 195–210, 1 jan. 2019.

JOURDI, H. et al. Positive AMPA Receptor Modulation Rapidly Stimulates BDNF Release and Increases Dendritic mRNA Translation. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 27, p. 8688–8697, 8 jul. 2009.

KANG, M. J. Y. Chapter 2 - Ketamine's potential mechanism of action for rapid antidepressive effects – a focus on neuroplasticity. Em: VAZQUEZ, G. H.; ZARATE, C. A.;

BRIETZKE, E. M. (Eds.). **Ketamine for Treatment-Resistant Depression**. [s.l.] Academic Press, 2021. p. 13–32.

KATZ, R. J. Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 16, n. 6, p. 965–968, 1 jun. 1982.

KENDALL, K. M. et al. The genetic basis of major depression. **Psychological Medicine**, v. 51, n. 13, p. 2217–2230, out. 2021.

KENDLER, K. S.; KARKOWSKI, L. M.; PRESCOTT, C. A. Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 6, p. 837–841, jun. 1999.

KERN, D. M. et al. Suicide-specific mortality among patients with treatment-resistant major depressive disorder, major depressive disorder with prior suicidal ideation or suicide attempts, or major depressive disorder alone. **Brain and Behavior**, v. 13, n. 8, p. e3171, 2023.

KESSLER, R. C. The effects of stressful life events on depression. **Annual Review of Psychology**, v. 48, p. 191–214, 1997.

KINGIR, E.; SEVINC, C.; UNAL, G. Chronic oral ketamine prevents anhedonia and alters neuronal activation in the lateral habenula and nucleus accumbens in rats under chronic unpredictable mild stress. **Neuropharmacology**, v. 228, p. 109468, 1 maio 2023.

KOKKINO, M.; ASHOK, A. H.; HOWES, O. D. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 59–69, jan. 2018.

KOPSCHINA FELTES, P. et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 31, n. 9, p. 1149–1165, set. 2017.

KOTOULA, V. et al. Ketamine Modulates the Neural Correlates of Reward Processing in Unmedicated Patients in Remission From Depression. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 7, n. 3, p. 285–292, 1 mar. 2022.

KRIESCHE, D. et al. Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 273, n. 5, p. 1105–1128, 1 ago. 2023.

KRUSE, J. L. et al. Inflammation and Improvement of Depression following Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 79, n. 2, p. 17m11597, 2018.

KRYSTAL, J. H.; KAVALALI, E. T.; MONTEGGIA, L. M. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 49, n. 1, p. 41–50, jan. 2024.

KRYSTAL, J. H.; SANACORA, G.; DUMAN, R. S. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: The path to ketamine and beyond. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1131–1141, 15 jun. 2013.

- KUBITZ, N. et al. Characterization of treatment resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76882, 2013.
- KUM-TATT, L.; TAN, I.-K.; SEET, A.-M. A new colorimetric method for the determination of NADH/NADPH dependent glutathione reductase in erythrocytes and in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 58, p. 101–108, 1975.
- LABAKA, A. et al. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. **Biological Research for Nursing**, v. 20, n. 4, p. 383–392, 1 jul. 2018.
- LAMERS, F. et al. Serum proteomic profiles of depressive subtypes. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 7, p. e851–e851, jul. 2016.
- LARSON, E. B. et al. Optogenetic stimulation of accumbens shell or shell projections to lateral hypothalamus produce differential effects on the motivation for cocaine. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 35, n. 8, p. 3537–3543, 25 fev. 2015.
- LEE, M. T. et al. Neurobiology of Depression: Chronic Stress Alters the Glutamatergic System in the Brain—Focusing on AMPA Receptor. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, 1 maio 2022.
- LEKISHVILI, T. et al. Mouse galectin-1 inhibits the toxicity of glutamate by modifying NR1 NMDA receptor expression. **European Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 11, p. 3017–3025, dez. 2006.
- LETOURNEUX, C.; ROCHER, G.; PORTEU, F. B56-containing PP2A dephosphorylate ERK and their activity is controlled by the early gene IEX-1 and ERK. **The EMBO Journal**, v. 25, n. 4, p. 727–738, 22 fev. 2006.
- LI, M.; D'ARCY, C.; MENG, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 4, p. 717–730, mar. 2016.
- LI, N. et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science (New York, N.Y.)**, v. 329, n. 5994, p. 959–964, 20 ago. 2010.
- LI, Y. et al. Effects of Ketamine on Levels of Inflammatory Cytokines IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the Hippocampus of Mice Following Acute or Chronic Administration. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 139, 20 mar. 2017.
- LIN, C. W. et al. Neuronally-expressed Sarm1 regulates expression of inflammatory and antiviral cytokines in brains. **Innate Immunity**, v. 20, n. 2, p. 161–172, fev. 2014.
- LIN, C. W.; HSUEH, Y. P. Sarm1, a neuronal inflammatory regulator, controls social interaction, associative memory and cognitive flexibility in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 37, p. 142–151, mar. 2014.
- LISTON, C. et al. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 30, p. 7870–7874, 26 jul. 2006.

- LIU, Y. Z.; WANG, Y. X.; JIANG, C. L. Inflammation: The common pathway of stress-related diseases. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, p. 316, 20 jun. 2017.
- LLANO, D. A. et al. A multivariate predictive modeling approach reveals a novel CSF peptide signature for both Alzheimer's Disease state classification and for predicting future disease progression. **Plos One**, v. 12, n. 8, 1 ago. 2017.
- LOW, Y.-H. et al. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoproteins: Implications in Neurological Diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 58, p. 631–646, 2021.
- LU, S. et al. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. **Comprehensive Psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 953–961, out. 2013.
- LUKASIUK, K.; KONTULA, L.; PITKÄNEN, A. cDNA profiling of epileptogenesis in the rat brain. **European Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 271–279, jan. 2003.
- LUPPA, M. et al. Cost-of-illness studies of depression. A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 98, n. 1–2, p. 29–43, fev. 2007.
- LUTZ, M. W. et al. Shared genetic etiology underlying Alzheimer's disease and major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
- MACHADO-VIEIRA, R. et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 3, n. 1, p. 19–41, 6 jan. 2010.
- MAES, M. et al. The new “5-HT” hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 702–721, 29 abr. 2011.
- MAKWANA, M. et al. Endogenous transforming growth factor β 1 suppresses inflammation and promotes survival in adult CNS. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 42, p. 11201–11213, 17 out. 2007.
- MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 24 nov. 2018.
- MARSDEN, W. N. Synaptic plasticity in depression: Molecular, cellular and functional correlates. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 43, p. 168–184, 3 jun. 2013.
- MARTINS-DE-SOUZA, D. Proteomics is not only a biomarker discovery tool. **PROTEOMICS – Clinical Applications**, v. 3, n. 10, p. 1136–1139, 2009.
- MARTINS-DE-SOUZA, D. et al. Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients. **Translational Psychiatry**, v. 2, n. 3, p. e87, mar. 2012.

- MARTINS-DE-SOUZA, D. Comprehending depression through proteomics. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 10, p. 1373–1374, 1 nov. 2012.
- MARX, W. et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 1–21, 24 ago. 2023.
- MATHEW, S. J. et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: Current evidence. **CNS Drugs**, v. 26, n. 3, p. 189–204, 2012.
- MCEWEN, B. S. et al. Mechanisms of stress in the brain. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1353–1363, out. 2015.
- MCEWEN, B. S.; MORRISON, J. H. The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex over the Life Course. **Neuron**, v. 79, n. 1, p. 16–29, 10 jul. 2013.
- MÉNARD, C. et al. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 62–80, jan. 2017.
- MESAROVIC, M. D.; SREENATH, S. N.; KEENE, J. D. Search for organising principles: understanding in systems biology. **Systems Biology**, v. 1, n. 1, p. 19–27, jun. 2004.
- MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22–34, 1 jan. 2016.
- MILLER, O. H. et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. **eLife**, v. 2014, n. 3, 23 out. 2014.
- MILLER, O. H.; MORAN, J. T.; HALL, B. J. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine's antidepressant actions: Direct inhibition and disinhibition. **Neuropharmacology**, v. 100, p. 17–26, 1 jan. 2016.
- MOADDEL, R. et al. Cerebrospinal fluid exploratory proteomics and ketamine metabolite pharmacokinetics in human volunteers after ketamine infusion. **iScience**, v. 26, n. 12, p. 108527, 15 dez. 2023.
- MRAZEK, D. A. et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. **Psychiatric Services (Washington, D.C.)**, v. 65, n. 8, p. 977–987, 1 ago. 2014.
- MU, J. et al. Neurogenesis and major depression: implications from proteomic analyses of hippocampal proteins in a rat depression model. **Neuroscience Letters**, v. 416, n. 3, p. 252–256, 18 abr. 2007.
- MULLER, J. et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 185–192, jun. 2016.
- MURROUGH, J. W. Ketamine as a novel antidepressant: From synapse to behavior. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 91, n. 2, p. 303–309, fev. 2012.

- NAKASHIMA, A. et al. A positive role of mammalian Tip41-like protein, TIPRL, in the amino-acid dependent mTORC1-signaling pathway through interaction with PP2A. **FEBS Letters**, v. 587, n. 18, p. 2924–2929, 17 set. 2013.
- NESTLER, E. J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13–25, 28 mar. 2002.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 1161–1169, out. 2010.
- NEURAUER, G. et al. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 7, p. 622–627, set. 2008.
- NEWPORT, D. J.; SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. Whither ketamine as an antidepressant: panacea or toxin? **Depression and Anxiety**, v. 33, n. 8, p. 685–688, 1 ago. 2016.
- NIEH, E. H. et al. Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking. **Cell**, v. 160, n. 3, p. 528–541, 29 jan. 2015.
- NIJHOUT, H. F.; BEST, J. A.; REED, M. C. Systems biology of robustness and homeostatic mechanisms. **WIREs Systems Biology and Medicine**, v. 11, n. 3, p. e1440, 2019.
- NIKKHESLAT, N. Targeting inflammation in depression: Ketamine as an anti-inflammatory antidepressant in psychiatric emergency. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 18, p. 100383, 10 nov. 2021.
- NOSYREVA, E. et al. Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 16, p. 6990–7002, 17 abr. 2013.
- OLTVAI, Z. N.; BARABÁSI, A.-L. Systems biology. Life's complexity pyramid. **Science (New York, N.Y.)**, v. 298, n. 5594, p. 763–764, 25 out. 2002.
- ONO, T. et al. RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond. **Inflammation and Regeneration**, v. 40, n. 2, 7 fev. 2020.
- OTTE, C. et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 1–21, 2016.
- PARIANTE, C. M.; MILLER, A. H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. **Biological Psychiatry**, v. 49, n. 5, p. 391–404, 1 mar. 2001.
- PARK, C. et al. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review. **Behavioural Brain Research**, v. 353, p. 154–160, 1 nov. 2018.
- PEREIRA, A. C.; CARVALHO, M. C.; PADOVAN, C. M. Both serotonergic and noradrenergic systems modulate the development of tolerance to chronic stress in rats with lesions of the serotonergic neurons of the median raphe nucleus. **Behavioural Brain Research**, v. 357–358, p. 39–47, 14 jan. 2019.

PILON, D. et al. Medicaid spending burden among beneficiaries with treatment-resistant depression. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 8, n. 6, p. 381–392, abr. 2019.

POPOVA, V. et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 176, n. 6, p. 428–438, 1 jun. 2019.

QU, W. S. et al. Galectin-1 enhances astrocytic BDNF production and improves functional outcome in rats following ischemia. **Neurochemical Research**, v. 35, n. 11, p. 1716–1724, nov. 2010.

RAEDLER, T. J. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 24, n. 6, p. 519–525, nov. 2011.

RAFAŁO-ULIŃSKA, A.; PAŁUCHA-PONIEWIERA, A. The effectiveness of (R)-ketamine and its mechanism of action differ from those of (S)-ketamine in a chronic unpredictable mild stress model of depression in C57BL/6J mice. **Behavioural Brain Research**, v. 418, p. 113633, 10 fev. 2022.

RAMPERSAUD, R. et al. Shorter telomere length predicts poor antidepressant response and poorer cardiometabolic indices in major depression. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

RAPPENEAU, V.; WILMES, L.; TOUMA, C. Molecular correlates of mitochondrial dysfunctions in major depression: Evidence from clinical and rodent studies. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 109, 1 dez. 2020.

RASIC, D. et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. **Schizophrenia Bulletin**, v. 40, n. 1, p. 28–38, jan. 2014.

REINER, A.; LEVITZ, J. Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. **Neuron**, v. 98, n. 6, p. 1080–1098, 27 jun. 2018.

RIDOUT, K. K. et al. Depression and telomere length: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 191, p. 237–247, 1 fev. 2016.

RIECHER-RÖSSLER, A. Prospects for the classification of mental disorders in women. **European Psychiatry**, v. 25, n. 4, p. 189–196, maio 2010.

RINCÓN-CORTÉS, M.; GRACE, A. A. Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. **Behavioural Brain Research**, v. 379, p. 112367, 3 fev. 2020.

RUSSO, S. J.; NESTLER, E. J. The brain reward circuitry in mood disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 9, p. 609–625, set. 2013.

SALIM, S. Oxidative stress and the central nervous system. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 360, n. 1, p. 201–205, 1 jan. 2017.

- SALTIEL, P. F.; SILVERSHEIN, D. I. Major depressive disorder: Mechanism-based prescribing for personalized medicine. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 875–888, 31 maio 2015.
- SARTIM, A. G. et al. Impaired emotional response to stress in mice lacking galectin-1 or galectin-3. **Physiology and Behavior**, v. 220, 1 jun. 2020.
- SASAKI, T. et al. Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor. **Glycobiology**, v. 14, n. 4, p. 357–363, abr. 2004.
- SATHYANARAYANAN, A. et al. Multi-omics data integration methods and their applications in psychiatric disorders. **European Neuropsychopharmacology**, v. 69, p. 26–46, 1 abr. 2023.
- SCHOENFELD, T. J. et al. Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. **Biological Psychiatry**, v. 82, n. 12, p. 914–923, 15 dez. 2017.
- SCHOUSBOE, A. et al. Glutamate Metabolism in the Brain Focusing on Astrocytes. **Advances in neurobiology**, v. 11, p. 13–30, 2014.
- SCHWIELER, L. et al. Effects of COX-1 and COX-2 inhibitors on the firing of rat midbrain dopaminergic neurons - Possible involvement of endogenous kynurenic acid. **Synapse**, v. 59, n. 5, p. 290–298, abr. 2006.
- SCOTTON, E. et al. BDNF prevents central oxidative damage in a chronic unpredictable mild stress model: The possible role of PRDX-1 in anhedonic behavior. **Behavioural Brain Research**, v. 378, 27 jan. 2020.
- SCOTTON, E. et al. Is (R)-ketamine a potential therapeutic agent for treatment-resistant depression with less detrimental side effects? A review of molecular mechanisms underlying ketamine and its enantiomers. **Biochemical Pharmacology**, v. 198, 1 abr. 2022.
- SESACK, S. R.; GRACE, A. A. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 27–47, jan. 2010.
- SHABEL, S. J. et al. Mood regulation. GABA/glutamate co-release controls habenula output and is modified by antidepressant treatment. **Science (New York, N.Y.)**, v. 345, n. 6203, p. 1494–1498, 19 set. 2014.
- SHENG, J. A. et al. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, p. 601939, 2020.
- SIA, G. M. et al. Interaction of the N-Terminal Domain of the AMPA Receptor GluR4 Subunit with the Neuronal Pentraxin NP1 Mediates GluR4 Synaptic Recruitment. **Neuron**, v. 55, n. 1, p. 87–102, 5 jul. 2007.
- ŠIMIĆ, G. et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. **Biomolecules**, v. 11, n. 6, p. 823, 31 maio 2021.

SIMON, N. M. et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 3, p. 230–233, mar. 2008.

SINGH, J. B. et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. **Biological Psychiatry**, v. 80, n. 6, p. 424–431, 15 set. 2016.

SINYOR, M.; SCHAFFER, A.; LEVITT, ; ; ANTHONY. **The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review**. [s.l: s.n.].

SMITH, K. S.; BERRIDGE, K. C.; ALDRIDGE, J. W. Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 27, p. E255-264, 5 jul. 2011.

SOARES, B. et al. Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. **Psychiatric Quarterly**, v. 92, n. 4, p. 1797–1815, 1 dez. 2021.

SOHAL, R. S.; SOHAL, B. H.; ULF, B. T. Relationship between antioxidant defenses and longevity in different mammalian species. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 53, p. 217–227, 1990.

SPELLMAN, D. S. et al. Development and evaluation of a multiplexed mass spectrometry based assay for measuring candidate peptide biomarkers in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) CSF. **Proteomics - Clinical Applications**, v. 9, n. 7–8, p. 715–731, 1 ago. 2015.

SPITTAU, B. et al. Endogenous transforming growth factor-beta promotes quiescence of primary microglia in vitro. **GLIA**, v. 61, n. 2, p. 287–300, fev. 2013.

SPRAVATO® (cloridrato de escetamina): novo registro. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/spravato-r-cloridrato-de-escetamina-novo-registo>>. Acesso em: 7 jan. 2024.

STANTON, C. H. et al. From Stress to Anhedonia: Molecular Processes through Functional Circuits. **Trends in Neurosciences**, v. 7, n. 1, p. 23–42, 1 jan. 2019.

STANTON, R. C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. **IUBMB Life**, v. 64, n. 5, p. 362–369, maio 2012.

STAROSSOM, S. C. et al. Galectin-1 Deactivates Classically Activated Microglia and Protects from Inflammation-Induced Neurodegeneration. **Immunity**, v. 37, n. 2, p. 249–263, 24 ago. 2012.

STEFANIUK, M. et al. Expression of Ttyh1, a member of the Tweety family in neurons in vitro and in vivo and its potential role in brain pathology. **Journal of Neurochemistry**, v. 115, n. 5, p. 1183–1194, dez. 2010.

STEFANIUK, M.; LUKASIUK, K. Cloning of expressed sequence tags (ESTs) representing putative epileptogenesis-related genes and the localization of their expression in the normal brain. **Neuroscience Letters**, v. 482, n. 3, p. 230–234, out. 2010.

STELZHAMMER, V. et al. Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 10, p. 1599–1608, out. 2014.

STRAWBRIDGE, R. et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 10, p. 1532–1543, out. 2015.

STRAWBRIDGE, R. et al. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 246, p. 42–51, 1 mar. 2019.

STRONG, C. E. et al. Locomotor sensitization to intermittent ketamine administration is associated with nucleus accumbens plasticity in male and female rats. **Neuropharmacology**, v. 121, p. 195–203, 15 jul. 2017.

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **The American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552–1562, out. 2000.

TAVARES, R. G. et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. **Neurochemistry International**, v. 40, n. 7, p. 621–627, jun. 2002.

TAYLOR, R. A. et al. TGF- β 1 modulates microglial phenotype and promotes recovery after intracerebral hemorrhage. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 280–292, 3 jan. 2017.

TEICHER, M. H.; SAMSON, J. A. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. **The American journal of psychiatry**, v. 170, n. 10, p. 1114–1133, 1 out. 2013.

THASE, M. E. et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 59, n. 3, p. 233–239, mar. 2002.

THIBAUT, P. A. et al. Hnrnp a/b proteins: An encyclopedic assessment of their roles in homeostasis and disease. **Biology**, v. 10, n. 8, 1 ago. 2021.

TILLEUX, S.; HERMANS, E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. **Journal of Neuroscience Research**, v. 85, n. 10, p. 2059–2070, 1 ago. 2007.

URBANSKA, M. et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and 2 (mTORC2) control the dendritic arbor morphology of hippocampal neurons. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 36, p. 30240–30256, 31 ago. 2012.

VAILLANT, A. R. et al. Signaling Mechanisms Underlying Reversible, Activity-Dependent Dendrite Formation. **Neuron**, v. 34, p. 985–998, 2002.

- VERSCHUERE, T. et al. Glioma-derived galectin-1 regulates innate and adaptive antitumor immunity. **International Journal of Cancer**, v. 134, n. 4, p. 873–884, 15 fev. 2014.
- VIDAL, S. et al. Efficacy and Safety of a Rapid Intravenous Injection of Ketamine 0.5 mg/kg in Treatment-Resistant Major Depression: An Open 4-Week Longitudinal Study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 38, n. 6, p. 590–597, dez. 2018.
- VOLLENWEIDER, F. X. et al. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). **European Neuropsychopharmacology**, v. 7, n. 1, p. 25–38, 1997.
- VYAS, A. et al. Chronic Stress Induces Contrasting Patterns of Dendritic Remodeling in Hippocampal and Amygdaloid Neurons. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 15, p. 6910–6918, 2002.
- WALZEL, H. et al. Galectin-1, a natural ligand for the receptor-type protein tyrosine phosphatase CD45. **Immunology Letters**, v. 67, p. 193–202, 1999.
- WANG, J. Q.; MAO, L. The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 9, p. 6197–6205, 15 set. 2019.
- WANG, Q. et al. The recent progress in animal models of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 77, p. 99–109, 3 jul. 2017.
- WECKMANN, K. et al. Ketamine's antidepressant effect is mediated by energy metabolism and antioxidant defense system. **Scientific Reports**, v. 7, p. 15788, 17 nov. 2017.
- WEI, J. et al. Histone modification of Nedd4 ubiquitin ligase controls the loss of AMPA receptors and cognitive impairment induced by repeated stress. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 7, p. 2119–2130, 17 fev. 2016.
- WEI, J. et al. Chemicogenetic Restoration of the Prefrontal Cortex to Amygdala Pathway Ameliorates Stress-Induced Deficits. **Cerebral Cortex**, v. 28, n. 6, p. 1980–1990, 1 jun. 2018.
- WESSELING, H. et al. A targeted multiplexed proteomic investigation identifies ketamine-induced changes in immune markers in rat serum and expression changes in protein kinases/phosphatases in rat brain. **Journal of Proteome Research**, v. 14, n. 1, p. 411–421, 2 jan. 2015.
- WICKERSHAM, A. et al. Systematic Review and Meta-analysis: The Association Between Child and Adolescent Depression and Later Educational Attainment. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 1, p. 105–118, 1 jan. 2021.
- WILDSMITH, K. R. et al. Identification of longitudinally dynamic biomarkers in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid by targeted proteomics. **Molecular Neurodegeneration**, v. 9, n. 1, 6 jun. 2014.
- WILKINS, M. R. et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. **Biotechnology & Genetic Engineering Reviews**, v. 13, p. 19–50, 1996.

WILLNER, P. et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology**, v. 93, n. 3, p. 358–364, 1 nov. 1987.

WILLNER, P. Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey. **Neurobiology of Stress**, SI:Stressors in animals. v. 6, p. 68–77, 1 fev. 2017a.

WILLNER, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. **Neurobiology of Stress**, v. 6, p. 78–93, 1 fev. 2017b.

WILLNER, P.; MUSCAT, R.; PAPP, M. Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 16, n. 4, p. 525–534, 1 jan. 1992.

WITKIN, J. M. et al. Rapid-acting antidepressants. **Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)**, v. 86, p. 47–96, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. [s.l.] World Health Organization, 2017.

XIONG, Z. et al. Beneficial effects of (R)-ketamine, but not its metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine, in the depression-like phenotype, inflammatory bone markers, and bone mineral density in a chronic social defeat stress model. **Behavioural Brain Research**, v. 368, 5 ago. 2019.

XU, D. et al. Narp and NP1 Form Heterocomplexes that Function in Developmental and Activity-Dependent Synaptic Plasticity. **Neuron**, v. 39, p. 513–528, 2003.

XU, H.-B. et al. Comparative proteomic analysis of plasma from major depressive patients: identification of proteins associated with lipid metabolism and immunoregulation. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 10, p. 1413–1425, nov. 2012a.

XU, H.-B. et al. Potential clinical utility of plasma amino acid profiling in the detection of major depressive disorder. **Psychiatry Research**, v. 200, n. 2–3, p. 1054–1057, 30 dez. 2012b.

YANG, C. et al. R-ketamine: A rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. **Translational Psychiatry**, v. 5, n. 9, 1 set. 2015a.

YANG, C. et al. Loss of parvalbumin-immunoreactivity in mouse brain regions after repeated intermittent administration of esketamine, but not R-ketamine. **Psychiatry Research**, v. 239, p. 281–283, 30 maio 2016.

YANG, C. et al. Mechanistic Target of Rapamycin–Independent Antidepressant Effects of (R)-Ketamine in a Social Defeat Stress Model. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 1, p. 18–28, 1 jan. 2018.

YANG, J.-J. et al. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. **Biological Psychiatry**, v. 77, n. 3, p. e19–e20, 1 fev. 2015b.

- YANG, Y. et al. Proteomics reveals energy and glutathione metabolic dysregulation in the prefrontal cortex of a rat model of depression. **Neuroscience**, v. 247, p. 191–200, 5 set. 2013.
- YAO, H. K. et al. Reduced inhibition in depression impairs stimulus processing in human cortical microcircuits. **Cell Reports**, v. 38, n. 2, p. 110232, 11 jan. 2022a.
- YAO, N. et al. Ketamine and its metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine induce lasting alterations in glutamatergic synaptic plasticity in the mesolimbic circuit. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 10, p. 2066–2077, out. 2018.
- YAO, W. et al. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 3, p. 1618–1629, 1 mar. 2022b.
- YAVI, M. et al. Ketamine treatment for depression: a review. **Discover Mental Health**, v. 2, n. 1, p. 9, 15 abr. 2022.
- YIRMIYA, R.; GOSHEN, I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 2, p. 181–213, 1 fev. 2011.
- YOSHIMURA, R. et al. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 33, n. 4, p. 722–726, 15 jun. 2009.
- ZANOS, P. et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. **Nature**, v. 533, n. 7604, p. 481–486, 4 maio 2016.
- ZARATE, C. A. JR. et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 856–864, 2006.
- ZEFIROVA, G. S. et al. [Status of the hypophysis-adrenal cortex system during treatment with glucocorticoids by the method of intermittent (every other day) administration]. **Terapevticheskii Arkhiv**, v. 58, n. 10, p. 114–117, 1986.
- ZHANG, J. C.; LI, S. X.; HASHIMOTO, K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 116, p. 137–141, jan. 2014.
- ZHANG, L. et al. The role of ANXA5 in DBP-induced oxidative stress through ERK/Nrf2 pathway. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 72, 1 nov. 2019.
- ZHANG, Y. et al. Protein Analysis by Shotgun/Bottom-up Proteomics. **Chemical reviews**, v. 113, n. 4, p. 2343–2394, 10 abr. 2013.
- ZHANG, Y. et al. Integrated Metabolomics and Proteomics Analysis of Hippocampus in a Rat Model of Depression. **Neuroscience**, v. 371, p. 207–220, 10 fev. 2018.
- ZHONG, M. et al. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. **Biological Psychology**, v. 88, n. 2–3, p. 233–242, dez. 2011.

ZHOU, M. et al. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Synaptic Dysfunction in the Amygdala of Rats Susceptible to Chronic Mild Stress. **Neuroscience**, v. 376, p. 24–39, 15 abr. 2018.

ZHOU, W. et al. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. **European Psychiatry**, v. 29, n. 7, p. 419–423, 2014.

ZHOU, X. et al. Intracellular calcium and calmodulin link brain-derived neurotrophic factor to p70S6 kinase phosphorylation and dendritic protein synthesis. **Journal of neuroscience research**, v. 88, n. 7, p. 1420–1432, 15 maio 2010.

ZÖLLER, T. et al. Silencing of TGF β signalling in microglia results in impaired homeostasis. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2018.

ZUCCOLI, G. S. et al. The Energy Metabolism Dysfunction in Psychiatric Disorders Postmortem Brains: Focus on Proteomic Evidence. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 493, 7 set. 2017.

ANEXOS

ANEXO A: Carta de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais - Projeto #41720

Comissão de Ética no Uso de Animais - Aprovado em 11/03/2022

Projeto Nº:	41720	Título:	AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO RÁPIDO DA R-CETAMINA EM RATOS WISTAR: ELUCIDANDO OS MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS		
Área de conhecimento:	Farmacologia	Início:	07/12/2021	Previsão de conclusão:	07/10/2023
Situação:	Projeto em Andamento				
Origem:	Instituto de Ciências Básicas da Saúde Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica		Projeto da linha de pesquisa: Neurofarmacologia		

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o referido Projeto, em reunião realizada em 07/03/2022 por meio remoto pela plataforma MConf, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 84 ratos Wistar, machos, de 60 dias provenientes do Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório da UFRGS, órgão auxiliar do CEUA e do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa. Vigência do projeto de 07 de dezembro de 2021 a 07 de outubro de 2023.

ANEXO B: Artigos científicos publicados em autoria ou coautoria durante o período do doutorado, os quais não estão relacionados diretamente à tese.

Para fins práticos, consta apenas a primeira página de cada uma destas publicações.



Anxiety disorders in childhood are associated with youth IL-6 levels: A mediation study including metabolic stress and childhood traumatic events



Angelica de Baumont^{a,b,d}, Andressa Bortoluzzi^{a,c,d}, Bianca Wollenhaupt de Aguiar^{e,f},
Ellen Scotton^{b,e}, Luciano Santos Pinto Guimarães^g, Flavio Kapczinski^{b,e},
Cristiano Tschiedel Belem da Silva^h, Gisele Gus Manfro^{a,b,c,d,i,*}

^a Anxiety Disorders Outpatient Program for Children and Adolescents, Protaia, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil

^b Post Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

^c Post Graduate Program in Neuroscience, Institute of Basic Sciences/Health, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

^d Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences, BRAIN Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil

^e Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil

^f St. Joseph's Healthcare Hamilton, Department of Psychiatry & Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

^g Unit of Epidemiology and Biostatistics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil

^h School of Medicine, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos), São Leopoldo, RS, Brazil

ⁱ Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Anxiety disorder
Inflammation
Cytokines
IL-6
BDNF
HDL-Cholesterol

ABSTRACT

Anxiety disorders (ADs) are chronic conditions that often have their onset in childhood and adolescence. Inflammation and oxidative stress markers have been associated with the vulnerability to ADs, however it is not known if ADs in childhood can influence these biomarkers levels longitudinally. This study aims to investigate a possible association between ADs and serum levels of IL-10, IL-6, IL-1 β , TNF- α , BDNF, and protein carbonyl content, assessed after 5 years of follow-up. Moreover, we studied possible mediators for these associations, including physical activity, metabolic markers and childhood trauma. From 240 individuals evaluated at baseline, 73 were re-evaluated in the follow-up. Psychiatric diagnoses were assessed with the K-SADS or the MINI and child trauma questionnaire (CTQ) to evaluate presence of trauma. We searched serum levels of IL-10, IL-6, IL-1 β and TNF- α (flow cytometry), BDNF (sandwich-ELISA) and carbonyl content in proteins (PCC method). We found a significant direct association between ADs at baseline and log IL-6 ($B = 0.34$, $S.E. = 0.11$, $p = 0.002$) and between AD and log BDNF ($B = -0.10$, $S.E. = 0.05$, $p = 0.033$) five years later. Searching for possible mediators of these association, we found that levels of HDL-cholesterol ($\Delta B = -0.148$) partially mediated the association between ADs and IL-6. No significant mediators were found in the association between ADs and BDNF. Moreover, this association is no longer significant after controlling for the presence of depression. Our results demonstrated that previous AD diagnosis was associated with higher levels of IL-6 in the follow-up evaluation, suggesting that the presence of anxiety in childhood could influence altered inflammatory markers.

1. Introduction

Anxiety disorders (ADs) are the largest group of disabling mental disorders in most western societies (Craske et al., 2017). The onset of most ADs is during childhood, adolescence or early adulthood (Beesdo et al., 2011; Creswell et al., 2014; Salum et al., 2011) and if untreated, ADs tend to be chronic with waxing and waning course associated to

the co-occurrence of depression and several other conditions (Beesdo et al., 2011, 2010). New studies have been designed to evaluate biological markers (biomarkers) with high predictive value to better understand the development of neuropsychiatric disorders, as well as to include its use into the standard diagnostic procedure and to evaluate preventive interventions (Cuthbert and Insel, 2013).

In line with this view, potential blood-based biomarkers, such as

* Corresponding author. Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA Rua Ramiro Barcelos, 2350 - sala 400N Rio Branco, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail address: gmanfro@gmail.com (G.G. Manfro).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.011>

Received 19 February 2019; Received in revised form 20 April 2019; Accepted 9 May 2019

0022-3956/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

ORIGINAL ARTICLE

Effects of lithium on inflammatory and neurotrophic factors after an immune challenge in a lisdexamfetamine animal model of mania

Giovana Bristot,^{1,2}  Bruna M. Ascoli,^{1,3} Ellen Scotton,^{1,3} Luiza P. Géa,^{1,4} Bianca Pfaffenseller,¹ Márcia Kauer-Sant'Anna^{1,2,3} 

¹Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. ²Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ³Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Objective: To evaluate whether an animal model of mania induced by lisdexamfetamine dimesylate (LDX) has an inflammatory profile and whether immune activation by lipopolysaccharides (LPS) has a cumulative effect on subsequent stimuli in this model. We also evaluated the action of lithium (Li) on inflammatory and neurotrophic factors.

Methods: Adult male Wistar rats were subjected to an animal model of mania. After the open-field test, they were given LPS to induce systemic immune activation. Subsequently, the animals' blood was collected, and their serum levels of brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers (tumor necrosis factor [TNF]- α , interleukin [IL]-6, IL-1 β , IL-10, and inducible nitric oxide synthase [iNOS]) were measured.

Results: LDX induced hyperactivity in the animals, but no inflammatory marker levels increased except brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Li had no effect on serum BDNF levels but prevented iNOS levels from increasing in animals subjected to immune activation.

Conclusion: Although Li prevented an LPS-induced increase in serum iNOS levels, its potential anti-inflammatory effects in this animal model of mania were conflicting.

Keywords: Bipolar disorder; mania; lithium; inflammation; lisdexamfetamine dimesylate

Introduction

Bipolar disorder is a severe psychiatric disorder affecting 1-4% of the population.¹ Bipolar disorder is also associated with high rates of medical comorbidities,² such as autoimmune disorders, cardiovascular disease, and metabolic dysfunction.³ The connection between bipolar disorder and these comorbidities seems to involve multiple biological pathways, among which inflammation stands out as a pivotal pathophysiological mechanism.

A recent study by Leboyer et al. suggested that low-grade inflammation may be present in bipolar patients, based on alterations in peripheral and central inflammatory markers, which could be associated with damage to the central nervous system (CNS).⁴ A meta-analysis of 30 studies found that pro-inflammatory, anti-inflammatory, and regulatory cytokines are activated in bipolar disorder, although their precise role in the pathophysiology of this mental disorder remains unknown.⁵ Inducible nitric oxide synthase (iNOS) is involved in the production of a great

amount of nitric oxide (NO) for sustained periods of time and has been linked to inflammation and the potential damaging actions of NO. In a study by Savas et al., higher plasma NO levels were found in bipolar patients than healthy subjects.⁶

Lithium (Li), the gold standard treatment for bipolar disorder, has been implicated in immune system modulation since the pioneering work of Horrobin & Lieb in the early 1980s.⁷ Since then, the effects of Li on inflammation have been investigated in a number of studies. One of them found fewer cytokine-secreting cells (interleukin [IL]-6, IL-10, IL-2, and interferon [IFN]- γ) in bipolar patients after chronic Li treatment, suggesting that Li may normalize immune activation.⁸

In addition to its effects on inflammation, Li acts on other biological pathways related to oxidative stress and neurotrophins,⁹ probably helping to delay illness progression. Neurotrophins are essential for CNS development and maintenance. Among them is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is widely distributed in the

Correspondence: Márcia Kauer-Sant'Anna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Experimental, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: mksantanna@gmail.com

Submitted Dec 13 2017, accepted Sep 28 2018, Epub Mar 07 2019.

How to cite this article: Bristot G, Ascoli BM, Scotton E, Géa LP, Pfaffenseller B, Kauer-Sant'Anna M. Effects of lithium on inflammatory and neurotrophic factors after an immune challenge in a lisdexamfetamine animal model of mania. Braz J Psychiatry. 2019;41:419-427. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0001>



BDNF prevents central oxidative damage in a chronic unpredictable mild stress model: The possible role of PRDX-1 in anhedonic behavior

Ellen Scotton^{a,b}, Rafael Colombo^{a,c}, Jéssica C. Reis^a, Gabriela M.P. Possebon^a, Gabriel H. Hizo^a, Fernanda E. Valiati^{a,d}, Luiza P. Géa^{a,e}, Giovana Bristot^{a,d}, Mirian Salvador^f, Tuani M. Silva^f, Alessandra E. Guerra^g, Tiago F. Lopes^h, Adriane R. Rosa^{a,b,e}, Maurício Kunz^{a,b,*}

^a Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brazil

^d Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^f Laboratório de estresse oxidativo e antioxidantes, Instituto de Biotecnologia, UCS, Caxias do Sul, RS, Brazil

^g Easy Search Assessoria em Pesquisa, Grupo Diagnose, Caxias do Sul, RS, Brazil

^h Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Major depressive disorder
Anhedonic behavior
Chronic unpredictable mild stress
BDNF
Oxidative stress
Proteomics

ABSTRACT

Prolonged activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sustained increase of glucocorticoids have been evidenced in major depression and are related to changes involving neurotrophins and markers of oxidative stress in response to inflammation. This study aimed to evaluate central measures of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), oxidative damage and total antioxidant capacity in rats submitted to chronic unpredictable mild stress (CUMS), as well as to investigate the relationship between BDNF levels and differentially expressed processes. For this purpose, male Wistar rats were submitted to CUMS for six weeks. Based on a sucrose preference test (SPT), the animals were divided into anhedonic or non-anhedonic clusters. Afterwards, forced swim test (FST) and open field test (OFT) were performed, and the animals were euthanized. Brain tissue was collected, followed by quantification of oxidative damage, total antioxidant capacity and BDNF levels. Anhedonic behavior was evidenced in stress-susceptible animals through decreased sucrose preference. No differences were found in FST or OFT results. We observed increased BDNF levels in the hippocampus (HPC) of animals exposed to the CUMS protocol, accompanied by decreased total antioxidant capacity, despite the absence of oxidative damage to lipids and proteins. Moreover, we used a bioinformatics approach to identify proteins involved in oxidative stress and inflammation pathways, which were differentially expressed in anhedonic animals from other studies with similar experimental protocol. Expressed proteins (DEP) involved in oxidative stress and inflammatory biological Anhedonic behavior was associated with peroxiredoxin-1 (PRDX-1) up-regulation and down-regulation of proteins involved with apoptotic and inflammation signaling (RELA, ASK-1 and TAK-1) in the HPC. Taken together, these data suggest that BDNF and PRDX-1 might be involved in initial stress response, playing a compensatory role by preventing oxidative damage to lipids and proteins through the modulation of antioxidant defense after CUMS in anhedonic animals.

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a severe, chronic, highly disabling psychiatric disorder often associated with comorbidities, as well

as a high risk of suicide [1–3]. Anhedonia is a clinical hallmark of MDD, which is characterized by a lack of pleasure and loss of reactivity to positive stimuli [4,5]. Individuals with MDD exhibit functional impairment and poor quality of life, which are important outcomes for

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail addresses: ellensc7@hotmail.com (E. Scotton), rcolombo1@ucs.br (R. Colombo), reis.jessica96@gmail.com (J.C. Reis), gabriellapossebon@gmail.com (G.M.P. Possebon), gh231483@gmail.com (G.H. Hizo), f.e.valiati@gmail.com (F.E. Valiati), lupgea@gmail.com (L.P. Géa), giubristot@gmail.com (G. Bristot), msalvado@ucs.br (M. Salvador), tuanimendes@yahoo.com.br (T.M. Silva), aeggodoy@gmail.com (A.E. Guerra), tflopes@hcpa.edu.br (T.F. Lopes), adrianerrosa@gmail.com (A.R. Rosa), maukunz@gmail.com (M. Kunz).

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112245>

Received 14 March 2019; Received in revised form 4 September 2019; Accepted 16 September 2019

Available online 17 September 2019

0166-4328/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.



Decoding rumination: A machine learning approach to a transdiagnostic sample of outpatients with anxiety, mood and psychotic disorders



Érico de Moura Silveira Júnior^{a,*}, Ives Cavalcante Passos^a, Jan Scott^b, Giovana Bristot^c, Ellen Scotton^a, Lorenna Sena Teixeira Mendes^d, Ana Claudia Umpierre Knackfuss^d, Luciana Gerchmann^d, Adam Fijtman^a, Andrea Ruschel Trasel^a, Giovanni Abrahão Salum^d, Márcia Kauer-Sant'Anna^a

^a Laboratory of Molecular Psychiatry, Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Professor at the Academic Psychiatry, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

^c Graduate Program in Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Section on Negative Affect and Social Processes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Rumination
Brooding
Machine learning
Transdiagnostic
Bipolar
Schizophrenia
Depression
Worry
Anxiety

ABSTRACT

Objective: To employ machine learning algorithms to examine patterns of rumination from RDoC perspective and to determine which variables predict high levels of maladaptive rumination across a transdiagnostic sample.

Method: Sample of 200 consecutive, consenting outpatient referrals with clinical diagnoses of schizophrenia, schizoaffective, bipolar, depression, anxiety disorders, obsessive compulsive and post-traumatic stress. Machine learning algorithms used a range of variables including sociodemographics, serum levels of immune markers (IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α and CCL11) and BDNF, psychiatric symptoms and disorders, history of suicide and hospitalizations, functionality, medication use and comorbidities.

Results: The best model (with recursive feature elimination) included the following variables: socioeconomic status, illness severity, worry, generalized anxiety and depressive symptoms, and current diagnosis of panic disorder. Linear support vector machine learning differentiated individuals with high levels of rumination from those ones with low (AUC = 0.83, sensitivity = 75, specificity = 71).

Conclusions: Rumination is known to be associated with poor prognosis in mental health. This study suggests that rumination is a maladaptive coping style associated not only with worry, distress and illness severity, but also with socioeconomic status. Also, rumination demonstrated a specific association with panic disorder.

1. Introduction

The Research Domain Criteria (RDoC) initiative, proposed by the National Institute of Mental Health, indicated that research needed to be based on the trans-diagnostic investigation of many variables (e.g. genes, molecules, cells, neural circuits, physiology) associated with constructs related to motivation, cognition and social behavior (NIMH, 2018; RDoC, 2018). Since the publication of this initiative, many researchers have begun to investigate symptoms as dimensional variables co-responsible for the high comorbidity of the mental disorder diagnoses. In this way, stand out the cognitive-emotional regulation factors such as rumination, worry, BDNF, inflammatory markers and others since there are several studies showing association of these factors with different mental disorders, being clear that such symptoms/traits are

not specific to any of them (Kircanski et al., 2015).

Response Styles Theory is the most widely applied theoretical approach to study rumination. Its theoretical framework argue that rumination involves repetitive and self-focused thinking which are not necessarily engaged in solving the problems that initially gave rise the phenomenon (Nolen-Hoeksema et al., 2008), categorized as maladaptive, namely brooding (Treyner et al., 2003). In contrast, another domain of rumination named reflective pondering, has been often correlated with a coping strategy, in which a reflexive thinking about past events and about its associated feelings would evolve to a kind of 'distancing' from that followed by active problem-solving (Nolen-Hoeksema, 2000). This study adopted the term rumination as a synonym of brooding.

It is noteworthy that at least two other theories of the evolution and

* Corresponding author. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Laboratório de Psiquiatria Molecular, HCPA, CPE, Térreo. CEP 90035- 903, Porto Alegre, RS, Brazil.
E-mail address: erico.moura@gmail.com (É.d.M. Silveira).

Review Article

Targeting Inflammatory-Mitochondrial Response in Major Depression: Current Evidence and Further Challenges

Ana Paula Vargas Visentin,¹ Rafael Colombo,¹ Ellen Scotton,^{2,3} Débora Soligo Fracasso,¹ Adriane Ribeiro da Rosa,² Catia Santos Branco ,¹ and Mirian Salvador ¹

¹Instituto de Biotecnologia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS 95070 560, Brazil

²Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

³Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence should be addressed to Mirian Salvador; msalvado@ucs.br

Received 16 December 2019; Revised 26 February 2020; Accepted 17 March 2020; Published 14 April 2020

Guest Editor: Ayman M. Mahmoud

Copyright © 2020 Ana Paula Vargas Visentin et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The prevalence of psychiatric disorders has increased in recent years. Among existing mental disorders, major depressive disorder (MDD) has emerged as one of the leading causes of disability worldwide, affecting individuals throughout their lives. Currently, MDD affects 15% of adults in the Americas. Over the past 50 years, pharmacotherapy, psychotherapy, and brain stimulation have been used to treat MDD. The most common approach is still pharmacotherapy; however, studies show that about 40% of patients are refractory to existing treatments. Although the monoamine hypothesis has been widely accepted as a molecular mechanism to explain the etiology of depression, its relationship with other biochemical phenomena remains only partially understood. This is the case of the link between MDD and inflammation, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. Studies have found that depressive patients usually exhibit altered inflammatory markers, mitochondrial membrane depolarization, oxidized mitochondrial DNA, and thus high levels of both central and peripheral reactive oxygen species (ROS). The effect of antidepressants on these events remains unclear. Nevertheless, the effects of ROS on the brain are well known, including lipid peroxidation of neuronal membranes, accumulation of peroxidation products in neurons, protein and DNA damage, reduced antioxidant defenses, apoptosis induction, and neuroinflammation. Antioxidants such as ascorbic acid, tocopherols, and coenzyme Q have shown promise in some depressive patients, but without consensus on their efficacy. Hence, this paper provides a review of MDD and its association with inflammation, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress and is aimed at thoroughly discussing the putative links between these events, which may contribute to the design and development of new therapeutic approaches for patients.

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a public health problem characterized as a mental disorder and is one of the leading causes of occupational or social disability worldwide. According to the World Health Organization [1], 322 million people are affected by this disorder, which is currently more predominant among women than men.

First-line treatment for depression includes talk therapies, antidepressant medications, or a combination of both. Patients suffering from mild depression are indicated for

cognitive behavioral therapy, while for moderate to severe cases, antidepressants are indicated [1]. The full benefit of the medications occurs 4 to 6 weeks after initiation of administration [2].

Less than half of patients worldwide (in many countries, representing less than 10%) receive these treatments. In addition, other difficulties include lack of resources and/or skilled professionals, diversity of clinical manifestations, social stigma associated with mental disorders, and inaccurate assessment [1]. Despite the approaches available to treat MDD, only about one-third of depressed patients achieve

Trends

in Psychiatry and Psychotherapy

JOURNAL ARTICLE PRE-PROOF **(as accepted)**

Original Article

Inflammation and damage-associated molecular patterns in major psychiatric disorders

Fernanda Endler Valiati, Jacson Gabriel Feiten, Luiza Paul Géa, Érico de Moura Silveira Júnior, Ellen Scotton, Marco Antonio Caldieraro, Giovanni Abrahão Salum, Marcia Kauer-Sant'Anna

<http://doi.org/10.47626/2237-6089-2022-0576>

Original submitted Date: 30-Sep-2022

Accepted Date: 01-Dec-2022

This is a preliminary, unedited version of a manuscript that has been accepted for publication in Trends in Psychiatry and Psychotherapy. As a service to our readers, we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will still undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in final form on the SciELO database (www.scielo.br/trends). The final version may present slight differences in relation to the present version.