

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

Luiza Marques Prates Behrens

**SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM PROPIONATO DE SÓDIO ATENUA  
COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO ATRAVÉS DA REGULAÇÃO  
EPIGENÉTICA DA HISTONA H3**

Porto Alegre

2023

Luiza Marques Prates Behrens

**SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM PROPIONATO DE SÓDIO ATENUA  
COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO ATRAVÉS DA REGULAÇÃO  
EPIGENÉTICA DA HISTONA H3**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. José Cláudio Fonseca Moreira

Porto Alegre

2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Behrens, Luiza  
SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM PROPIONATO DE SÓDIO ATENUA  
COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO ATRAVÉS DA REGULAÇÃO  
EPIGENÉTICA DA HISTONA H3 / Luiza Behrens. -- 2023.  
93 f.  
Orientador: José Cláudio Fonseca Moreira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Depressão. 2. Ácidos Graxos de Cadeia Curta. 3.  
Propionato. 4. Microbioma. 5. Epigenética. I. Fonseca  
Moreira, José Cláudio, orient. II. Título.

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

## **Agradecimentos**

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família, que me apoiou durante todo o caminho até aqui, inclusive me incentivando na loucura de cursar biomedicina e na loucura ainda maior de entrar na pós-graduação. Obrigada pelo apoio nos momentos felizes e também nos difíceis, e obrigada por compreender todos os “não posso, estou no laboratório”. Sem vocês nada disso seria possível, e esse trabalho também é para vocês.

Ao professor José Cláudio, não há como colocar em palavras o quanto sou grata ao senhor. Aprender contigo foi uma honra, muito obrigada por compartilhar comigo sua visão de mundo e seu amor pela ciência. Obrigada por abraçar esse projeto e também por todos os conselhos, apoio e paciência que teve comigo. O senhor é muito mais que um orientador, é um amigo, e espero um dia me tornar 1% do pesquisador que você é. Obrigada por ser uma fonte de inspiração inestimável, e espero poder te dar orgulho no futuro.

Também não poderia deixar de agradecer ao Juciano, que foi uma peça essencial para tirar esse projeto do papel. Obrigada por entrar nessa comigo e confiar em mim ao longo de todo o processo. Só nós sabemos o caos que foi definir o projeto, pegar uma quantidade tão grande de animais e fazer os experimentos *in vivo* durante a pandemia. Mas deu certo! Obrigada por todo teu apoio e dedicação, foi uma honra aprender contigo e espero que tenhamos novas oportunidades de trabalhar juntos.

Ao laboratório 32, obrigada por terem sido minha segunda casa e minha segunda família pelos últimos 5 anos. Obrigada por todos os momentos de descontração, conselhos, trocas de conhecimento, apoio e risadas. Vocês são mais que colegas, são amigos para a vida toda, contem comigo sempre. Em especial, preciso agradecer ao Lucas, que me recebeu de

braços abertos e foi meu parceiro ao longo de todos esses anos. Te conhecer e aprender a fazer ciência ao teu lado me fez uma pessoa e uma pesquisadora melhor. Nos conhecemos quando eu era IC e tu era mestrando, e olha onde já chegamos! Espero poder continuar acompanhando seu sucesso e comemorando contigo as nossas conquistas.

Obrigada também aos colaboradores que participaram deste trabalho, acreditando nele. Sem a contribuição de vocês esse trabalho não seria o mesmo, obrigada pela dedicação e tempo investido. Em especial, gostaria de agradecer ao SBCB Lab, que não só colaborou, como também me acolheu e integrou no grupo. Estou entusiasmada com a perspectiva de continuar trabalhando com vocês.

Aos amigos que sempre estiveram ao meu lado, obrigada pela amizade incondicional e pelo apoio durante todo o tempo que me dediquei a esse trabalho. A vida ficou corrida para todos nós, mas nossa amizade permanece e serve de suporte para irmos mais longe. Contem comigo para tudo. À minha namorada, que esteve presente desde o momento da matrícula no mestrado até agora, obrigada por compreender as aflições e desafios da vida na pesquisa e me entender melhor que ninguém. Obrigada por ser minha parceira de vida.

Também gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho e com quem convivi ao longo desses anos. Aos funcionários da secretaria do PPG e do biotério, servidores, colegas de pós-graduação e demais professores do PPG, obrigada por tornarem possível fazer ciência no Brasil.

Por fim, não poderia deixar de agradecer as agências de fomento que tornaram esse trabalho possível: o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), e a Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Propesq - UFRGS).

## Lista de Figuras

Figura 1 - Resumo visual das hipóteses atuais sobre depressão.....	15
Figura 2 - Metabolismo de Ácidos Graxos de Cadeia Curta a partir da fibra alimentar para a circulação sistêmica.....	19
Figura 3 - A estrutura da cromatina e as modificações em histonas.....	21

## Sumário

<b>Parte I</b>	<b>8</b>
Resumo	9
Abstract	10
Lista de abreviaturas	11
Introdução	13
Transtorno Depressivo Maior	13
Estresse Crônico Moderado Imprevisível	16
Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro	17
Ácidos Graxos de Cadeia Curta	19
Modificações Epigenéticas	21
Metilação de Histonas	22
Acetilação de Histonas	24
Objetivos	26
Objetivo Geral	26
Objetivos Específicos	26
<b>Parte II</b>	<b>27</b>
Capítulo I	28
Revisão bibliográfica sobre AGCCs e microbiota intestinal (em produção)	28
Capítulo II	30
Artigo científico	30
<b>Parte III</b>	<b>69</b>
Discussão	70
Conclusões	73
Referências	75
Anexos	91
Lista de Figuras	91

## **Parte I**

## Resumo

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma preocupação global em saúde, afetando mais de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo. Nos últimos anos, o eixo intestino-cérebro surgiu como um campo promissor para compreender a fisiopatologia do TDM. Metabólitos microbianos, como os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) - acetato, butirato e propionato -, têm ganhado destaque por seu potencial de influenciar modificações epigenéticas no cérebro do hospedeiro. No entanto, os mecanismos precisos pelos quais esses metabólitos participam na fisiopatologia do TDM permanecem elusivos. Este trabalho foi desenhado para investigar os efeitos da suplementação oral de AGCCs em ratos Wistar machos adultos submetidos ao Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI). Um subconjunto de ratos controles e de ratos expostos ao ECMI recebeu diferentes suplementações: acetato de sódio (60 mM), butirato de sódio (40 mM), propionato de sódio (50 mM), ou uma mistura destes três AGCCs. Conduzimos análises comportamentais, avaliamos o microbioma intestinal utilizando o sequenciamento da porção 16S do rRNA fecal e examinamos o perfil epigenético através de Western blotting. Os resultados demonstraram que a suplementação de propionato de sódio (NaP) aliviou significativamente a anedonia em animais estressados, evidenciado pelo melhor desempenho no teste de consumo de sacarose. Este efeito benéfico foi potencialmente associado à modulação das comunidades bacterianas intestinais, acompanhada pela atenuação da desregulação epigenética região-específica no cérebro dos animais expostos ao estresse crônico. Essas descobertas sugerem uma possível associação entre a disbiose intestinal e a resposta ao estresse, e o NaP poderia ser um alvo promissor para futuras intervenções no TDM. No entanto, são necessários mais estudos para elucidar completamente os mecanismos subjacentes desses efeitos.

**Palavras-chave:** Depressão; Ácidos Graxos de Cadeia Curta; Propionato; Microbioma; Epigenética

## **Abstract**

Major Depressive Disorder (MDD) is a global health concern, affecting over 300 million individuals worldwide. In recent years, the gut-brain axis has emerged as a promising field for understanding the pathophysiology of MDD. Microbial metabolites, such as Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) - acetate, butyrate, and propionate -, have gained attention for their potential to influence epigenetic modifications within the host brain. However, the precise mechanisms through which these metabolites participate in MDD pathophysiology remain elusive. This study was designed to investigate the effects of oral SCFA supplementation in adult male Wistar rats subjected to Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS). A subset of control and CUMS-exposed rats received different supplementations: sodium acetate at a concentration of 60 mM, sodium butyrate at 40 mM, sodium propionate at 50 mM, or a mixture of these SCFAs. The gut microbiome was assessed through 16S rRNA sequencing, and epigenetic profiling was performed using Western blot analysis. Results demonstrated that NaP supplementation significantly alleviated anhedonia in stressed animals, as evidenced by improved performance in the sucrose consumption test. This ameliorative effect was potentially associated with the modulation of gut bacterial communities, accompanied by the attenuation of the region-specific epigenetic dysregulation in the brain of the animals exposed to chronic stress. These findings suggest a potential association between gut dysbiosis and stress response, and NaP could be a promising target for future MDD interventions. However, further studies are needed to fully elucidate the underlying mechanisms of these effects.

**Keywords:** Depression; Short-Chain Fatty Acids; Propionate; Microbiome; Epigenetics

## **Lista de abreviaturas**

ac	acetilação
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
CID-11	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde 11ª versão
DA	Dopamina
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição
ECMI	Estresse Crônico Moderado Imprevisível
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
H2A	Histona 2A
H2B	Histona 2B
H3	Histona 3
H4	Histona 4
HAT	Histona acetiltransferase
HDAC	Histona Desacetilase
HDM	demetilase de histona
HMT	metiltransferase de histona
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

K	Lisina
KDM	demetilase de lisina de histona
KMT	metiltransferase de lisina de histona
LCR	líquido cefalorraquidiano
me3	Trimetilação
NaB	Butirato de sódio
NaOAc	Acetato de sódio
NaP	Propionato de sódio
NE	Norepinefrina
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TGI	Trato Gastrointestinal
5-HT	Serotonina

## **Introdução**

### **Transtorno Depressivo Maior**

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma desordem multifatorial do Sistema Nervoso Central (SNC) que afeta significativamente a qualidade de vida e o bem-estar das pessoas em todo o mundo, sendo um dos principais contribuintes para a carga global de doenças. De acordo com dados do Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde, aproximadamente 280 milhões de pessoas sofrem de depressão globalmente, o que representa cerca de 3,8% da população mundial (Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde, 2023). No Brasil, estima-se que 5,8% da população seja afetada pelo TDM, totalizando aproximadamente 11,5 milhões de brasileiros. Essa prevalência coloca o Brasil como o país com maior incidência de depressão na América Latina e o segundo nas Américas, atrás apenas dos Estados Unidos segundo a OMS (Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde, 2023). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a segunda maior causa de incapacidade no mundo e deverá se tornar a primeira até 2030, sendo também a doença que mais gerará custos econômicos e sociais (Organização Mundial da Saúde, 2004; Kessler, 2012).

A depressão não apenas causa sofrimento pessoal, mas também está associada a altas taxas de comportamento suicida e mortalidade. Segundo a OMS, mais de 700 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano, e o suicídio é atualmente a quarta causa mais comum de morte em indivíduos entre 15 e 29 anos, ficando atrás apenas de acidentes no trânsito, tuberculose e violência interpessoal (Organização Mundial da Saúde, 2019).

Os sintomas do TDM são variados e podem incluir humor persistentemente baixo ou deprimido, anedonia, sentimentos de culpa ou inutilidade, falta de energia, falta de

concentração, alterações de apetite, retardo psicomotor ou agitação, distúrbios do sono e pensamentos suicidas. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013), o diagnóstico do TDM requer a presença de cinco ou mais sintomas acima mencionados durante um período de duas semanas, incluindo pelo menos um dos sintomas sendo humor deprimido ou anedonia, além de prejuízo social ou ocupacional. A presença de histórico de um episódio maníaco ou hipomaníaco descarta o diagnóstico de TDM.

Apesar da existência de tratamentos farmacológicos eficazes para o TDM, mais de 75% das pessoas em países de baixa e média renda não recebem tratamento adequado devido a várias barreiras, incluindo a falta de investimento em saúde mental e o estigma associado a doenças mentais (Evans-Lacko et al., 2018). Além disso, uma proporção significativa de pacientes, de 30 a 50%, não responde adequadamente às terapias existentes, mesmo quando administradas em uma dosagem adequada e por uma duração apropriada (Rafeyan et al., 2020), o que ressalta a necessidade de novas abordagens terapêuticas e estratégias de tratamento para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A etiologia do TDM é multifatorial e envolve uma complexa interação entre fatores biológicos, genéticos, ambientais e psicossociais. Teorias anteriores enfatizavam anormalidades em neurotransmissores, especialmente a serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA). Porém, teorias mais recentes indicam que a doença também está associada a sistemas neuro-regulatórios e circuitos neurais complexos, causando distúrbios secundários dos sistemas de neurotransmissores. Podemos citar, por exemplo, as hipóteses monoaminérgica, hipótese da hiperativação eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), hipótese da neuroinflamação, hipótese astrocitária, e também algumas teorias mais recentes

que buscam englobar todas as hipóteses acima em uma só, conforme demonstrado na Figura 1 (Dale, Bang-Andersen & Sánchez, 2015).

Estudos recentes têm destacado a conexão entre o TDM e outras condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares (Dhar e Barton, 2016), síndromes metabólicas (Ghanei Gheshlagh, Parizad & Sayehmin, 2016) e disfunções intestinais (Söderquist et al, 2020). Dessa forma, o TDM poderia ser visto e estudado como uma doença sistêmica que acomete outros órgãos e tecidos do corpo humano. Por exemplo, evidências emergentes indicam o papel do eixo intestino-cérebro na regulação do humor e das emoções, sugerindo uma ligação entre a saúde intestinal e o bem-estar mental. Este eixo será melhor explorado ao longo dessa dissertação.

Para investigar os correlatos biológicos do TDM, são utilizados modelos animais que reproduzem os efeitos do estresse crônico observado em humanos (Jaggi et al., 2011). Este trabalho utiliza um modelo animal para estudar a fisiopatologia do TDM e sua relação com o estresse crônico, visando ampliar o entendimento sobre essa complexa condição e desenvolver novas estratégias de tratamento e intervenção que levem em consideração a influência do eixo intestino-cérebro na doença. Além disso, pesquisas recentes têm explorado o papel da epigenética na fisiopatologia do TDM, incluindo modificações de histonas. Esses estudos fornecem dados importantes sobre mecanismos moleculares subjacentes ao TDM e podem abrir novas vias terapêuticas.

É fundamental reconhecer a importância da saúde mental e do tratamento do TDM, não apenas para reduzir o sofrimento individual, mas também para mitigar o impacto social e econômico dessa doença globalmente. O aumento da conscientização, o investimento em recursos de saúde mental e a pesquisa contínua são essenciais para melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pelo TDM e prevenir o sofrimento desnecessário.

## **Estresse Crônico Moderado Imprevisível**

O Estresse Crônico Moderado Imprevisível (ECMI) é um modelo experimental utilizado para simular o estresse crônico enfrentado pelos indivíduos na vida cotidiana. Este paradigma, amplamente utilizado em pesquisas em neurociência e psicologia, oferece uma abordagem mais dinâmica e realista em comparação com métodos convencionais de estresse agudo. Ao expor animais a uma variedade de estressores imprevisíveis ao longo do tempo, o ECMI busca capturar a heterogeneidade e a falta de controle percebido associadas ao estresse crônico na vida real.

O ECMI foi proposto pela primeira vez por Katz em 1982 e posteriormente desenvolvido por Papp e Willner (Willner, 2016). Este modelo envolve a exposição imprevisível de animais a uma série de estressores de baixa intensidade ao longo de várias semanas. Essa exposição resulta no desenvolvimento de várias alterações comportamentais em uma grande maioria dos animais (alguns animais podem apresentar resiliência ao estresse), incluindo anedonia e apatia. Essas mudanças comportamentais, juntamente com alterações em variáveis endócrinas e neurais, assemelham-se às encontradas em indivíduos que sofrem de TDM (Willner, 2016).

No nível pré-clínico, o modelo de ECMI é amplamente utilizado em roedores, envolvendo exposições sistemáticas e repetidas a estressores variáveis, imprevisíveis e incontroláveis (D'Aquila, Brain & Willner, 1994; Tannenbaum et al., 2002; Matuszewich et al., 2007; Hill et al., 2012). Os efeitos desse modelo são frequentemente monitorados pela medida da redução da preferência ou consumo de sacarose (Willner, 1997), assumido como uma medida de anedonia.

É importante destacar que a anedonia, definida como um interesse ou prazer marcadamente diminuído em quase todas as atividades e presente na maior parte do tempo, constitui um dos principais sintomas do TDM, de acordo com manuais de diagnóstico psiquiátrico como o DSM-V e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde 11ª versão (CID-11) (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2018).

A compreensão dos efeitos do ECMI e sua relação com o TDM em modelos animais é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de tratamento para o TDM. Este modelo desempenha um papel crucial na pesquisa translacional, facilitando a tradução de descobertas pré-clínicas para a prática clínica e aprimorando a compreensão dos mecanismos subjacentes ao TDM.

### **Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro**

A relação entre os seres humanos e as comunidades microbianas que habitam seus corpos vem ganhando destaque na ciência. Todos os organismos multicelulares, incluindo os humanos, evoluíram em associação com essas comunidades cujo conjunto é conhecido como microbiota, e consistem em bactérias, arqueas, fungos e vírus (Ursell et al., 2012). Esses conjuntos de microrganismos habitam todas as superfícies corporais expostas ao ambiente, e são especialmente densas no trato gastrointestinal (TGI). Estudos mostram que a microbiota intestinal desempenha papéis cruciais para o funcionamento do sistema imunológico (Zheng, Liwinski & Elinav, 2020), do metabolismo (Dabke, Hendrick & Devkota, 2019) e do desenvolvimento de órgãos e tecidos (Collins et al., 2014).

Embora a pesquisa sobre a microbiota inclua análises de diversos microrganismos , a maioria das informações disponíveis se concentra em bactérias. A quantidade de células bacterianas que são encontradas na microbiota humana supera o número de células humanas no corpo em 1,3 vezes (Sender, Fuchs & Milo, 2016), e o número de genes presentes no microbioma intestinal é significativamente maior do que o número de genes humanos, sendo estimado em mais de 200 milhões de genes (Tierney et al., 2019) e superando a quantidade de genes humanos por cerca de 150 para um.

95% dessa microbiota está localizada no TGI, compondo a chamada microbiota intestinal. Ela atua como um filtro e regulador biológico que detecta e modifica sinais químicos do ambiente. Assim, as comunidades bacterianas do intestino estão na interseção entre o hospedeiro e o ambiente externo, exercendo influência direta sobre a saúde humana (Morais, Schreiber & Mazmanian, 2020).

Além de influenciar o funcionamento do intestino, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental em outros órgãos, incluindo o cérebro. Estudos revelaram uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro no qual a microbiota tem um papel central, conhecida como eixo microbiota-intestino-cérebro, que é essencial para manter a homeostase do TGI, do SNC e das comunidades microbianas (Martin et al., 2018; Cryan et al., 2019). As vias de comunicação entre intestino e cérebro incluem tanto sinais diretos quanto indiretos via transmissores químicos, vias neuronais e o sistema imunológico (Morais, Schreiber & Mazmanian, 2020).

Essa comunicação entre a microbiota intestinal e o organismo hospedeiro ocorre por meio de diversas vias, incluindo o sistema imunológico, o metabolismo do triptofano, a atividade do nervo vago, o sistema nervoso entérico e a produção de metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (Cryan et al., 2019), que serão detalhadamente

examinados a seguir. Esses mecanismos desempenham papéis importantes na regulação da saúde humana e estão sendo cada vez mais explorados pela ciência.

### **Ácidos Graxos de Cadeia Curta**

Os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) são metabólitos microbianos amplamente estudados, consistindo em ácidos carboxílicos com caudas alifáticas de 1 a 6 átomos de carbono (Parada Venegas et al., 2019; van der Hee e Wells, 2021). Principalmente produzidos pela fermentação bacteriana de fibras dietéticas não digeríveis pelo hospedeiro (Brestoff e Artis, 2013), os AGCCs mais comuns são o acetato (C2), propionato (C3) e butirato (C4) (Parada Venegas et al., 2019; Rios-Covian et al., 2020), embora outras variantes também sejam encontradas no lúmen intestinal (Cook e Sellin, 1998; Rios-Covian et al., 2020).

Esses AGCCs desempenham papéis cruciais em diversos processos fisiológicos do hospedeiro, incluindo a função gastrointestinal (Gill et al., 2018), regulação da pressão arterial (Pluznick, 2017), ritmos circadianos (Tahara et al., 2018) e regulação imunológica inata e adaptativa, incluindo a maturação de microglias (Erny et al., 2017) e a expressão gênica de astrócitos (Spichak et al., 2021). Além disso, níveis alterados de AGCC nas fezes também foram observados em distúrbios neuropsiquiátricos onde a fisiologia cerebral e o comportamento estão alterados. Por exemplo, foram relatados níveis reduzidos na doença de Parkinson (Unger et al., 2016), doença de Alzheimer (Zhang et al., 2017) e no estresse crônico (Maltz et al., 2018); e níveis aumentados em obesidade (Rahat-Rozenbloom et al., 2014; van de Wouw et al., 2017), em crianças expostas a estresse psicossocial crônico (Michels, Van de Wiele & De Henauw, 2017), e no transtorno do espectro autista (Wang et al., 2012). Alterações nos níveis de AGCCs também foram relatados em camundongos com comportamento tipo-depressivo em comparação com controles, o que estaria relacionado com

táxons bacterianos específicos (Wu et al., 2020). Esses dados sugerem uma ligação entre microbiota intestinal e saúde mental.

Após serem produzidos no intestino, esses AGCC são absorvidos pelo epitélio intestinal, sendo o butirato principalmente utilizado como fonte de energia para os colonócitos (McNeil, Cummings & James, 1978; Clausen e Mortensen, 1994; Hamer et al., 2008). Sua absorção ocorre principalmente por difusão passiva (Walter e Gutknecht, 1984; Mascolo et al., 1991) ou por meio de transportadores de proteínas (Tamai et al., 1995; Kekuda et al., 2013), como o transportador de monocarboxilato acoplado a sódio (SMCT1) (Cuff e Shirazi-Beechey, 2002; Miyauchi et al., 2004) e os transportadores de monocarboxilato (MCT) 1 e 4 (Tamai et al., 1995; Thangaraju et al., 2008; Kekuda et al., 2013).

Uma vez metabolizados no epitélio intestinal, parte dos AGCC entra na circulação sistêmica, podendo alcançar diversos tecidos periféricos (Boets et al., 2015), incluindo o SNC, como pode ser visto na Figura 2. SCFAs são capazes de ativar receptores acoplados à proteína G (GPCR), incluindo GPR109A, GPR164 e OR51E2, mas os mais caracterizados são o GPR43 (ou FFAR2) e GPR41 (ou FFAR3) (Dalile et al., 2019). Estudos confirmam a presença desses receptores em diversos órgãos e tecidos do corpo humano, incluindo o sistema nervoso periférico e o SNC (Falomir-Lockhart et al., 2019), onde os AGCCs são capazes de atravessar a barreira hemato encefálica (BHE) (Oldendorf, 1973).

Concentrações detectáveis de AGCCs foram encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e em tecidos cerebrais humanos, destacando o potencial impacto dos AGCCs na função cerebral e no sistema nervoso. No LCR foram descritas concentrações de 0–171  $\mu\text{M}$  para acetato, 0–5  $\mu\text{M}$  para propionato, e 0–2,8  $\mu\text{M}$  para butirato. As concentrações nos tecidos também foram examinadas e relatadas como 17 pmol/mg de tecido para butirato e 18,8 pmol/mg de tecido para propionato no cérebro humano (O’Riordan et al., 2022). Essas

descobertas reforçam a importância da microbiota intestinal na saúde global do hospedeiro e abrem caminho para novas pesquisas sobre os efeitos dos AGCCs no cérebro e no sistema nervoso.

### **Modificações Epigenéticas**

Modificações epigenéticas referem-se a alterações químicas no DNA e nas histonas (proteínas ao redor das quais o DNA se enrola) que não envolvem mudanças na sequência de DNA subjacente. Essas modificações desempenham um papel crucial na regulação da expressão gênica e na determinação do fenótipo de um organismo. Estudos mostram que mecanismos regulatórios epigenéticos são essenciais na diferenciação de várias células, incluindo células ósseas, neurônios, cardiomiócitos e células sanguíneas (Yi et al., 2019; Fujita et al., 2019; Pessoa Rodrigues et al., 2020; Leśniak, 2021; Yi et al., 2021).

Recentemente, descobertas indicam que mecanismos epigenéticos são essenciais no controle da expressão gênica durante a neurogênese em resposta a fatores externos (Lee & Lee, 2010; Mitrousis, Tropepe & Hermanson, 2015; Delgado-Morales et al., 2017; Niklison-Chirou et al., 2020; Zhang et al., 2020; Ghosh & Saadat, 2021). A desregulação epigenética da neurogênese está associada a uma variedade de doenças humanas, como distúrbios do neurodesenvolvimento, comprometimento cognitivo, doenças neurodegenerativas e transtornos neuropsiquiátricos (Bertoglian, Morris-Blanco & Vemuganti, 2020).

A importância das alterações epigenéticas na fisiopatologia de transtornos relacionados ao estresse, incluindo o TDM, transtorno de ansiedade e transtorno do estresse pós-traumático, está se tornando cada vez mais evidente (Schiele e Domschke, 2018; Yang et

al., 2020; Tian et al., 2022). A epigenética regula a plasticidade neuronal, a consolidação da memória (Guan et al., 2002; McGowan et al., 2011; Alberini e Kandel, 2015; Dunn et al., 2019) e está implicada nos sistemas anormais de resposta ao estresse, disfunção de neurotransmissores monoaminérgicos e neuroinflamação no TDM e em outros transtornos relacionados ao estresse em modelos animais (Otte et al., 2016; Malhi e Mann, 2018).

As modificações epigenéticas mais estudadas atualmente incluem a metilação e acetilação de histonas, que serão exploradas em detalhes adiante, e também podem ser vistas na Figura 3. Estas modificações desempenham um papel crucial na regulação da expressão gênica e na resposta a estímulos externos, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes aos transtornos neuropsiquiátricos.

### **Metilação de Histonas**

A metilação de histonas é uma reação reversível catalisada por enzimas conhecidas como metiltransferases de histona (HMTs) e demetilases de histona (HDMs), que pode ocorrer nos resíduos de lisina ou arginina das histonas (Murray, 1964). Os resíduos de lisina podem ser mono-, di- ou trimetilados, desempenhando um papel crucial na regulação transcricional (Di Lorenzo e Bedford, 2011). Por exemplo, a Histona 3 (H3) possui várias lisinas que podem ser alvo de trimetilação, e essas modificações têm efeitos distintos na regulação da expressão gênica e na estrutura da cromatina, desempenhando um papel fundamental na determinação do fenótipo de um organismo. A trimetilação da H3 na lisina 4, 36 ou 79 está amplamente envolvida na ativação transcricional, enquanto a trimetilação nas lisinas 9 e 27 está associada à repressão transcricional. A metilação específica de resíduos de lisina em histonas é catalisada por metiltransferases de lisina de histona (KMTs) e removida por demetilases de lisina de histona (KDMs) (Murray, 1964; Greer e Shi, 2012). Estudos

recentes têm demonstrado que diferentes padrões de metilação de histonas estão associados a processos fisiológicos específicos, incluindo a regulação da neurogênese e o desenvolvimento do SNC (Meshorer et al., 2006; Guenther et al., 2007).

Pesquisas recentes têm investigado os mecanismos moleculares subjacentes à metilação de histonas em modelos animais e amostras de pacientes com TDM. Por exemplo, estudos em roedores expostos a modelos de estresse crônico mostraram alterações em HMTs e nos níveis de metilação de histonas em regiões específicas do cérebro associadas ao comportamento tipo-depressivo (Covington et al., 2011; Robison et al., 2013), sugerindo que essas modificações podem estar envolvidas na fisiopatologia do TDM. Além disso, análises de amostras de tecido cerebral de pacientes com TDM têm revelado padrões distintos de metilação de histonas em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo um papel significativo dessas modificações epigenéticas na patofisiologia do TDM. É possível citar a trimetilação da H3 no resíduo de lisina 4, que foi encontrada alterada em tecidos cerebrais de pacientes que faleceram por sucídio (Cruceanu et al., 2013), bem como em estudos com roedores expostos ao modelo do ECMI (Uchida et al., 2011).

A interação entre fatores genéticos e ambientais na regulação da metilação de histonas também tem sido objeto de estudo. Pesquisas têm explorado como fatores ambientais, como o estresse crônico, podem modular os padrões de metilação de histonas, influenciando a suscetibilidade ao TDM e outros transtornos relacionados ao estresse (Martins de Carvalho, Chen and Lasek, 2021). Essas descobertas destacam o potencial da epigenética como alvo terapêutico para o tratamento do TDM, com o desenvolvimento de intervenções que visam modular a metilação de histonas como uma estratégia terapêutica promissora.

Embora avanços significativos tenham sido feitos no entendimento dos mecanismos de metilação de histonas no TDM, há ainda lacunas no conhecimento que requerem

investigação adicional. A compreensão mais aprofundada dos mecanismos epigenéticos subjacentes ao TDM tem o potencial de abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas para essa condição complexa.

### **Acetilação de Histonas**

A acetilação de resíduos de lisina em histonas também desempenha um papel fundamental na regulação da expressão gênica e estrutura da cromatina. Por exemplo, a acetilação de H3K9 e H4K8 está associada à ativação da expressão gênica, assim como a acetilação das Histonas 2A e 2B no resíduo de lisina 5. Estas modificações facilitam a abertura da cromatina, permitindo uma maior acessibilidade aos fatores transcricionais e promovendo a transcrição gênica (Falkenberg e Johnstone, 2014). Estudos recentes têm evidenciado alterações específicas na acetilação de resíduos de lisina da H3 e H4 em animais expostos ao estresse, sugerindo um possível envolvimento desses mecanismos epigenéticos na fisiopatologia do TDM (Kenworthy et al., 2014; Montagud-Romero et al., 2016).

Além disso, as Histona Desacetilases (HDACs) representam um importante grupo de enzimas que removem grupos acetila de resíduos de lisina nas histonas. A desacetilação de histonas geralmente resulta na compactação da cromatina, levando à repressão da expressão gênica. Existem duas principais classes de HDACs, as de classe I, como a HDAC1, HDAC2 e HDAC3, que estão localizadas principalmente no núcleo celular e estão associadas com a repressão da transcrição de genes, e as de classe II, como a HDAC4, HDAC5, HDAC6 e HDAC7, que têm uma localização celular mais variável, podendo ser encontradas tanto no núcleo como no citoplasma e que estão envolvidas em processos celulares fundamentais, como o desenvolvimento, diferenciação celular, ciclo celular e resposta ao estresse (Carey e La Thangue, 2006; Yang e Seto, 2007).

Estudos em modelos animais têm demonstrado que alterações na expressão e atividade das HDACs de classe I quanto II estão associadas ao estresse crônico e ao TDM (Krishnan et al., 2007; Renthall et al., 2007; Covington et al., 2009; Uchida et al., 2011). Além disso, AGCCs como butirato e propionato têm sido identificados como potenciais inibidores de HDACs (Tan et al., 2014; Lin et al., 2015; Ho et al., 2017), e estudos mostraram que a inibição de HDACs tem sido associada a efeitos antidepressivos em modelos de estresse com roedores adultos (Tsankova et al., 2006; Schroeder et al., 2007; Covington et al., 2009; Covington et al., 2011; Covington et al., 2015).

Portanto, há uma crescente evidência sugerindo que a acetilação de histonas e a regulação das HDACs desempenham papéis importantes na neurobiologia do TDM, o que pode ter implicações significativas no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a depressão. Os AGCC, como potenciais inibidores de HDACs, entram como um potencial ativo de interesse nessa perspectiva e merecem maior investigação.

## **Objetivos**

### **Objetivo Geral**

Investigar o efeito da suplementação oral de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) em ratos Wistar submetidos ao modelo de depressão do Estresse Crônico Moderado Imprevisível (ECMI).

### **Objetivos Específicos**

1. Investigar os efeitos do ECMI nos parâmetros comportamentais, caracterizando padrões de comportamento tipo-depressivo e de resiliência ao modelo;
2. Investigar o efeito da suplementação aguda com AGCCs no comportamento tipo-depressivo dos animais;
3. Investigar alterações na microbiota intestinal dos animais submetidos ao modelo e à suplementação;
4. Investigar modificações epigenéticas nos resíduos de lisina 4, 9, 27, 36 e 79 da histona 3, resíduos de lisina 8 da histona 4, resíduos de lisina 5 da histona 2A e 2B, e o imunocconteúdo de HDACs 1, 2, 3, 4, 6 e 7, no córtex pré-frontal, córtex parietal e hipocampo dos animais submetidos ao modelo e à suplementação.

## **Parte II**

## Capítulo I

### Revisão bibliográfica sobre AGCCs e microbiota intestinal (em produção)

Status: a ser submetido na Journal of Nutritional Biochemistry

REVIEW ARTICLE

# Microbial short-chain fatty acids and host pathophysiology: A comprehensive review

Luiza Marques Prates Behrens<sup>ab\*</sup>, Fernanda dos Santos Petry<sup>ab</sup>, Juciano Gasparotto<sup>a</sup>, Daniel Pens Gelain<sup>a d</sup>, Lucas dos Santos da Silva<sup>a c</sup>, José Cláudio Fonseca Moreira<sup>a d</sup>

<sup>a</sup> Center of Oxidative Stress Studies, Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences - Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup> Graduate Program in Biological Sciences: Biochemistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>c</sup> Graduate Program in Molecular and Cellular Biology, Biosciences Institute, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>d</sup> Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences - Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil

**\*Corresponding author at:** Center of Oxidative Stress Studies, Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences - Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil

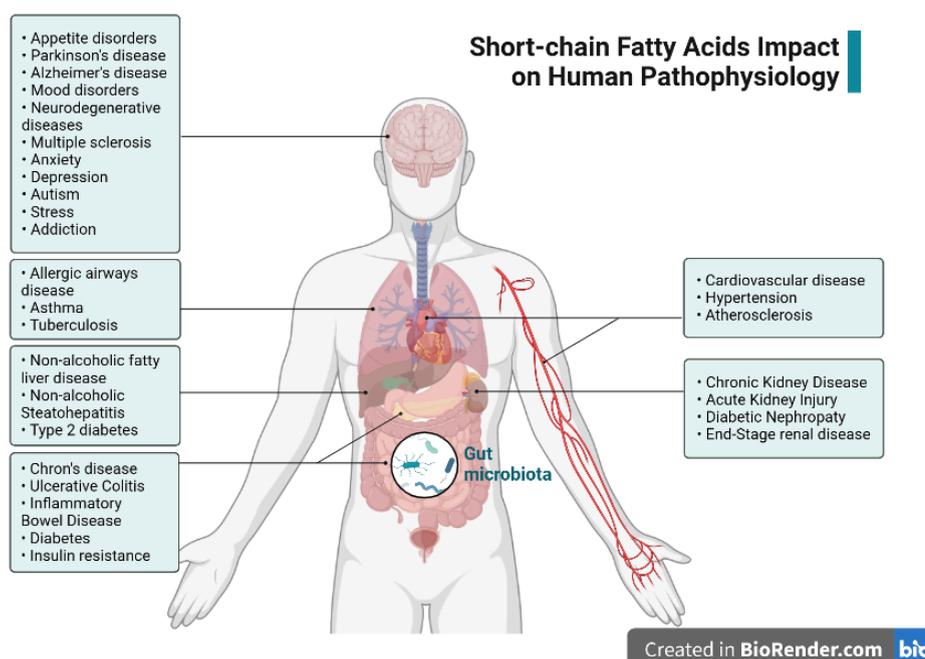
E-mail addresses: behrens.luiza@gmail.com (L. Behrens)

## Abstract

The human intestinal microbiota has a significant impact on human health due to its dynamic composition and varying release of microbial-derived metabolites. Over the past few decades, there has been growing interest in scientific studies evaluating short-chain fatty acids (SCFAs), which are products of commensal bacteria fermentation of indigestible fibers. They play a vital role in host physiology, maintaining colon integrity and cell metabolism. However, after being absorbed in the gut lumen, they can reach the bloodstream and receptors

in many tissues, having an extensive impact that is not limited to the gut. It is known that SCFAs act through G protein-coupled receptors (GPCRs) and the epigenetic modulation of histone deacetylase (HDACs). SCFAs are known to have anti-cancer, anti-diabetic, and hepatoprotective effects, as well as protective effects against kidney diseases, cardiovascular damage, airway diseases, inflammatory bowel diseases, and brain-related conditions. The most studied SCFAs are butyrate, acetate, and propionate, which will be the focus of this comprehensive review of their crucial role in the microbiota-host interaction and their impact on human health and disease development. SCFAs are molecules with great potential to be used for human benefit in novel therapeutic strategies, but there is still much to be discovered about their mechanisms and functions.

## Graphical Abstract



**Abbreviations:** 5-HT, serotonin; AMP, antimicrobial peptide; BBB, blood-brain barrier; CNS, central nervous system; CRC, colorectal cancer; FFAR, free fatty acid receptor; GIT, gastrointestinal tract; GPCR, G protein-coupled receptors; HCAR, hydroxycarboxylic acid receptor; HDAC, histone deacetylase; IBS, Inflammatory Bowel Syndrome; MCT, mono-carboxylate transporter; OR, olfactory receptors; PYY, peptide YY hormone; SCFA, short-chain fatty acid; SMCT, sodium-coupled monocarboxylate transporter.

**Keywords:** Acetate; Propionate; Butyrate; Gut microbiota; Short-chain fatty acids.

## Capítulo II

### Artigo científico

Status: publicado na Journal of Nutritional Biochemistry (JNB)

Fator de impacto: 5.6

DOI: 10.1016/j.jnutbio.2024.109660

#### RESEARCH ARTICLE

# Sodium Propionate Oral Supplementation ameliorates Depressive-Like Behavior through Gut Microbiome and Histone 3 Epigenetic Regulation

Luiza Marques Prates Behrens<sup>ab\*</sup>, Juciano Gasparotto<sup>a</sup>, Pabulo Henrique Rampelotto<sup>c</sup>, Manuel Adrian Riveros Escalona<sup>d</sup>, Lucas dos Santos da Silva<sup>a e</sup>, Flávio Gabriel Carazza-Kessler<sup>ab</sup>, Camila Pocharski Barbosa<sup>a</sup>, Marlene Soares Campos<sup>a</sup>, Márcio Dorn<sup>g</sup>, Daniel Pens Gelain<sup>ah</sup>, José Cláudio Fonseca Moreira<sup>ah</sup>

<sup>a</sup> Center of Oxidative Stress Studies, Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 90035-003, Brazil

<sup>b</sup> Graduate Program in Biological Sciences: Biochemistry, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 90035-003, Brazil

<sup>c</sup> Bioinformatics and Biostatistics Core Facility, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 91501-907, Brazil

<sup>d</sup> Graduate Program in Veterinary Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 91540-000, Brazil

<sup>e</sup> Graduate Program in Cellular and Molecular Biology, Center for Biotechnology, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 91501-970, Brazil

<sup>f</sup> Department of Theoretical Informatics, Institute of Informatics, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 91501-970, Brazil

<sup>g</sup> Center of Biotechnology, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 91501-970, Brazil

<sup>h</sup> Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre 90035-003, Brazil

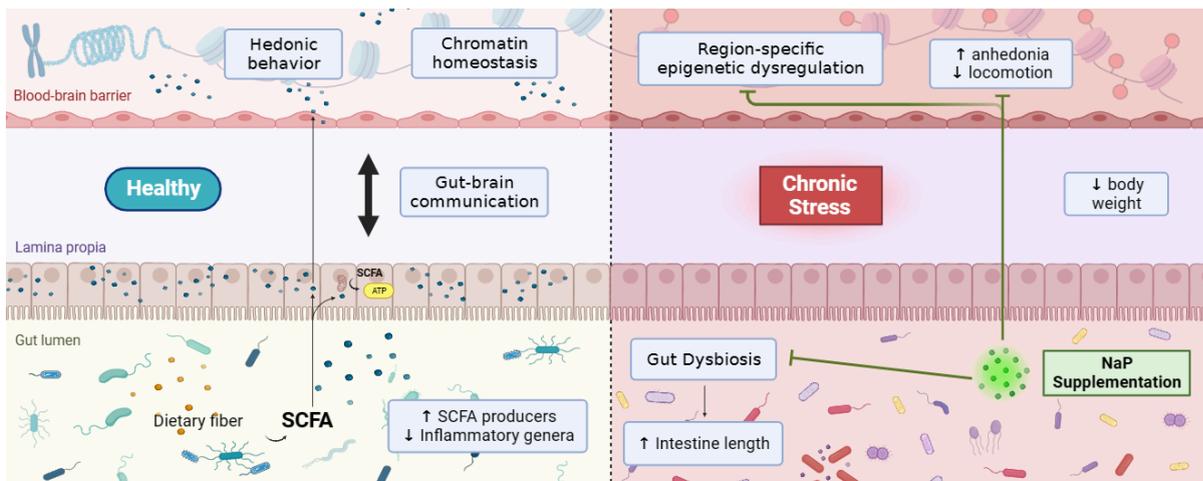
**\*Corresponding author at:** Center of Oxidative Stress Studies, Department of Biochemistry, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

E-mail addresses: [behrens.luiza@gmail.com](mailto:behrens.luiza@gmail.com), [luiza.behrens@ufrgs.br](mailto:luiza.behrens@ufrgs.br) (L. Behrens)

## Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is a global health concern, affecting over 250 million individuals worldwide. In recent years, the gut-brain axis has emerged as a promising field for understanding the pathophysiology of MDD. Microbial metabolites, such as Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) - acetate, butyrate, and propionate -, have gained attention for their potential to influence epigenetic modifications within the host brain. However, the precise mechanisms through which these metabolites participate in MDD pathophysiology remain elusive. This study was designed to investigate the effects of oral SCFA supplementation in adult male Wistar rats subjected to Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS). A subset of control and CUMS-exposed rats received different supplementations: sodium acetate (NaOAc) at a concentration of 60 mM, sodium butyrate (NaB) at 40 mM, sodium propionate (NaP) at 50 mM, or a mixture of these SCFAs. The gut microbiome was assessed through 16S rRNA sequencing, and epigenetic profiling was performed using Western blot analysis. Results demonstrated that NaP supplementation significantly alleviated anhedonia in stressed animals, as evidenced by improved performance in the sucrose consumption test. This ameliorative effect was potentially associated with the modulation of gut bacterial communities, accompanied by the attenuation of the region-specific epigenetic dysregulation in the brain of the animals exposed to chronic stress. These findings suggest a potential association between gut dysbiosis and stress response, and NaP could be a promising target for future MDD interventions. However, further studies are needed to fully elucidate the underlying mechanisms of these effects.

## Graphical Abstract



**Abbreviations:** ac, acetylation; BBB, blood-brain barrier; BSA, bovine serum albumin; CNS, central nervous system; CUMS, Chronic Unpredictable Mild Stress; FFAR3, free fatty acid receptor 3; GIT, gastrointestinal tract; HAT, histone acetyltransferase; H2A, histone 2A; H2B, histone 2B; H3, histone 3; H4, histone 4; HDAC, histone deacetylase; HRP, horseradish peroxidase; K, lysine; LDA, linear discriminant analysis; LefSe, linear discriminant effect size; LSD, Least Significant Difference; me3, trimethylation; MDD, Major Depressive Disorder; NaB, sodium butyrate; NaOAc, sodium acetate; NaP, sodium propionate; OFT, open

### **Parte III**

## Discussão

Esta dissertação concentrou-se principalmente na exploração dos efeitos dos AGCC na saúde e na doença, com foco específico no TDM. Inclui um artigo de revisão da literatura, atualmente em preparação, que analisa a influência dos AGCC em diversos órgãos e tecidos do corpo humano, além de seu papel em diversas patologias. Adicionalmente, um artigo experimental que examina os impactos da suplementação com AGCC na fisiopatologia do TDM em um modelo de estresse crônico em roedores.

O TDM é um distúrbio complexo onde fatores externos, como o estresse, desempenham um papel significativo. É importante ressaltar que essa condição não se limita ao SNC, mas é uma doença sistêmica que interage e é influenciada por diversos órgãos e tecidos do corpo. Pela primeira vez em nosso conhecimento, este estudo apresenta evidências de que a suplementação oral de propionato de sódio (NaP) é capaz de reverter comportamentos tipo-depressivos induzidos pelo modelo de ECMI. Isso ocorre não apenas por meio de modificações no perfil de acetilação de histonas e atividade de HDACs, mas também influenciando a metilação de resíduos de lisina na histona H3 de forma região-específica no cérebro dos animais. Essas alterações epigenéticas também foram acompanhadas por mudanças no microbioma intestinal, destacando o papel do eixo microbiota-intestino-cérebro no TDM.

Este estudo também revela que o modelo de estresse crônico pode alterar o comprimento do cólon dos animais, o que possivelmente está relacionado à inflamação intestinal observada em pacientes com TDM. A suplementação aguda com AGCC é capaz de reverter essa alteração no comprimento intestinal, sugerindo uma ligação entre essas modificações e a disbiose intestinal observada em animais suscetíveis ao ECMI, em que

gêneros bacterianos específicos que estavam significativamente alterados podem ter um papel nesse efeito.

O modelo do ECMI, já estabelecido em nosso grupo de pesquisa, se mostrou capaz de induzir o comportamento tipo-depressivo em  $\frac{2}{3}$  dos animais expostos ao estresse, incluindo um aumento do comportamento anedônico, perda de massa corporal, menor atividade locomotora e maior tempo de freezing, que são alterações observadas em outros estudos que utilizam esse modelo (Sequeira-Cordero et al., 2019; Alqurashi et al., 2022).

Esse trabalho revela novas informações que se somam à literatura existente sobre os efeitos dos AGCC, especialmente do propionato, em um modelo de estresse crônico em ratos. Os achados indicam que a suplementação com propionato de sódio atenua comportamentos anedônicos induzidos pelo estresse crônico, apontando para potenciais propriedades antidepressivas. Esse efeito pode ser associado a alterações na microbiota intestinal e modificações epigenéticas em diferentes regiões cerebrais associadas ao TDM.

A análise do microbioma intestinal revelou mudanças significativas associadas não apenas ao estresse crônico, mas também evidenciou impactos diferenciados entre os grupos que receberam suplementação com NaP e os grupos controle. Alterações com este perfil também foram observadas nas análises epigenéticas cerebrais. Essas descobertas destacam a influência da suplementação de AGCC na composição e função da microbiota, sugerindo potenciais implicações para a saúde mental. Adicionalmente, observamos indícios de alterações no microbioma intestinal em animais resilientes ao modelo de estresse utilizado. É possível que o microbioma adote um perfil resiliente ao estresse, e investigações mais aprofundadas do microbioma intestinal podem fornecer informações valiosas sobre esse perfil de resiliência, apontando para potenciais novas abordagens terapêuticas com alvo na microbiota.

No entanto, é crucial reconhecer as limitações deste estudo, incluindo a necessidade de investigar mais a fundo os mecanismos moleculares subjacentes às alterações observadas. Além disso, a variabilidade nas respostas à suplementação destaca a importância de considerar fatores individuais na prescrição de pós-bióticos como tratamento. Pesquisas adicionais são necessárias para validar essas descobertas e explorar totalmente o potencial terapêutico dos AGCC em transtornos de saúde mental, além de determinar precisamente as doses ideais e considerar possíveis efeitos adversos.

As implicações clínicas desses resultados são significativas, sugerindo que a manipulação da microbiota intestinal e a suplementação de AGCC como NaP podem representar estratégias terapêuticas inovadoras para condições psiquiátricas, especialmente a TDM. No entanto, pesquisas adicionais são essenciais para validar essas descobertas e explorar totalmente o potencial terapêutico dos AGCC em transtornos de saúde mental.

## Conclusões

Nesta dissertação, foi conduzido um estudo pré-clínico sobre o TDM utilizando um modelo altamente translacional conhecido como ECMI. Este modelo é capaz de mimetizar estressores ambientais semelhantes aos enfrentados pelos seres humanos no dia a dia, caracterizados pela cronicidade, imprevisibilidade e repetição. Verificamos uma correlação entre o intestino e o cérebro na patofisiologia da depressão, com destaque para o papel dos AGCC, produzidos pela microbiota intestinal.

Os resultados deste estudo fornecem evidências promissoras sobre o potencial terapêutico do propionato de sódio (NaP) na redução de comportamentos anedônicos associados ao estresse crônico. Essas descobertas enfatizam a importância das comunicações entre o microbioma intestinal e o SNC, bem como o potencial de intervenções baseadas em AGCC para modular essas interações. O papel do NaP na normalização de alterações epigenéticas sugere um mecanismo plausível para os efeitos antidepressivos observados.

Apesar das limitações, os resultados indicam a necessidade de continuar a pesquisa nessa área, sugerindo que a manipulação da microbiota intestinal e de seus metabólitos pode representar uma estratégia terapêutica inovadora para condições psiquiátricas, incluindo a depressão.

Este estudo alcançou seu objetivo geral de investigar o impacto da suplementação oral de AGCC em ratos Wistar submetidos ao ECMI. Quanto aos objetivos específicos, foram realizadas análises dos efeitos do ECMI nos parâmetros comportamentais, permitindo a caracterização de padrões de comportamento tipo-depressivo e de resiliência ao modelo. A investigação do efeito da suplementação com AGCC na expressão do comportamento tipo-depressivo foi conduzida de maneira abrangente, revelando a influência dos AGCC nas

respostas comportamentais dos animais. Foi realizada uma investigação das alterações na microbiota intestinal dos animais submetidos ao modelo de ECMI e à suplementação com AGCC, destacando os impactos dessas intervenções na composição microbiana. A pesquisa também abordou as modificações epigenéticas nos resíduos de lisina específicos da histona 3, bem como os níveis de HDACs em diferentes regiões cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal, córtex parietal e hipocampo. Essas análises forneceram dados inéditos sobre os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos do ECMI e da suplementação com AGCCs.

Em síntese, os resultados obtidos cumpriram integralmente os objetivos propostos, contribuindo para uma compreensão mais abrangente da integração complexa entre o ECMI, a suplementação com AGCCs, os aspectos comportamentais, microbiota intestinal e modificações epigenéticas. Essas conquistas representam avanços significativos na compreensão das inter-relações entre o microbioma intestinal, o SNC e fatores epigenéticos no contexto do TDM.

## Referências

Alberini, C. M., & Kandel, E. R. (2014). The regulation of transcription in memory consolidation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(1), a021741. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021741>

American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Bertogliat, M. J., Morris-Blanco, K. C., & Vemuganti, R. (2020). Epigenetic mechanisms of neurodegenerative diseases and acute brain injury. *Neurochemistry international*, 133, 104642. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104642>

Boets, E., Deroover, L., Houben, E., Vermeulen, K., Gomand, S. V., Delcour, J. A., & Verbeke, K. (2015). Quantification of in Vivo Colonic Short Chain Fatty Acid Production from Inulin. *Nutrients*, 7(11), 8916–8929. <https://doi.org/10.3390/nu7115440>

Brestoff, J. R., & Artis, D. (2013). Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nature immunology*, 14(7), 676–684. <https://doi.org/10.1038/ni.2640>

Carey, N., & La Thangue, N. B. (2006). Histone deacetylase inhibitors: gathering pace. *Current opinion in pharmacology*, 6(4), 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.03.010>

Clausen, M. R., & Mortensen, P. B. (1994). Kinetic studies on the metabolism of short-chain fatty acids and glucose by isolated rat colonocytes. *Gastroenterology*, 106(2), 423–432. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90601-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90601-7)

Collins, J., Borojevic, R., Verdu, E. F., Huizinga, J. D., & Ratcliffe, E. M. (2014). Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterology and motility*, 26(1), 98–107. <https://doi.org/10.1111/nmo.12236>

Cook, S. I., & Sellin, J. H. (1998). Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 12(6), 499–507. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00337.x>

Covington, H. E., 3rd, Maze, I., LaPlant, Q. C., Vialou, V. F., Ohnishi, Y. N., Berton, O., Fass, D. M., Renthal, W., Rush, A. J., 3rd, Wu, E. Y., Ghose, S., Krishnan, V., Russo, S. J., Tamminga, C., Haggarty, S. J., & Nestler, E. J. (2009). Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(37), 11451–11460. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009>

Covington, H. E., 3rd, Vialou, V. F., LaPlant, Q., Ohnishi, Y. N., & Nestler, E. J. (2011). Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neuroscience letters*, 493(3), 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.022>

Covington, H. E., 3rd, Maze, I., Vialou, V., & Nestler, E. J. (2015). Antidepressant action of HDAC inhibition in the prefrontal cortex. *Neuroscience*, 298, 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.030>

Cruceanu, C., Alda, M., Nagy, C., Freemantle, E., Rouleau, G. A., & Turecki, G. (2013). H3K4 tri-methylation in synapsin genes leads to different expression patterns in

bipolar disorder and major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(2), 289–299. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000363>

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

Cuff, M. A., & Shirazi-Beechey, S. P. (2002). The human monocarboxylate transporter, MCT1: genomic organization and promoter analysis. *Biochemical and biophysical research communications*, 292(4), 1048–1056. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6763>

Dabke, K., Hendrick, G., & Devkota, S. (2019). The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 129(10), 4050–4057. <https://doi.org/10.1172/JCI129194>

Dale, E., Bang-Andersen, B., & Sánchez, C. (2015). Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochemical pharmacology*, 95(2), 81–97. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.011>

Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(8), 461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>

D'Aquila, P. S., Brain, P., & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology & behavior*, 56(5), 861–867. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90316-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90316-6)

Delgado-Morales, R., Agís-Balboa, R. C., Esteller, M., & Berdasco, M. (2017). Epigenetic mechanisms during ageing and neurogenesis as novel therapeutic avenues in human brain disorders. *Clinical epigenetics*, 9, 67. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0365-z>

Dhar, A. K., & Barton, D. A. (2016). Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Frontiers in psychiatry*, 7, 33. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00033>

Di Lorenzo, A., & Bedford, M. T. (2011). Histone arginine methylation. *FEBS letters*, 585(13), 2024–2031. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.11.010>

Dunn, E. C., Soare, T. W., Zhu, Y., Simpkin, A. J., Suderman, M. J., Klengel, T., Smith, A. D. A. C., Ressler, K. J., & Relton, C. L. (2019). Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective, Longitudinal Study. *Biological psychiatry*, 85(10), 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.023>

Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., & Prinz, M. (2017). Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*, 150(1), 7–15. <https://doi.org/10.1111/imm.12645>

Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hu, C., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lund, C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Navarro-Mateu, F., ... Thornicroft, G. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychological medicine*, 48(9), 1560–1571. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003336>

Falkenberg, K. J., & Johnstone, R. W. (2014). Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nature reviews. Drug discovery*, 13(9), 673–691. <https://doi.org/10.1038/nrd4360>

Falomir-Lockhart, L. J., Cavazzutti, G. F., Giménez, E., & Toscani, A. M. (2019). Fatty Acid Signaling Mechanisms in Neural Cells: Fatty Acid Receptors. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 162. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00162>

Fujita, J., Tohyama, S., Kishino, Y., Okada, M., & Morita, Y. (2019). Concise Review: Genetic and Epigenetic Regulation of Cardiac Differentiation from Human Pluripotent Stem Cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 37(8), 992–1002. <https://doi.org/10.1002/stem.3027>

Ghanei Gheshlagh, R., Parizad, N., & Sayehmiri, K. (2016). The Relationship Between Depression and Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Iranian Red Crescent medical journal*, 18(6), e26523. <https://doi.org/10.5812/ircmj.26523>

Ghosh, P., & Saadat, A. (2023). Neurodegeneration and epigenetics: A review. *Neurologia*, 38(6), e62–e68. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.05.001>

Gill, P. A., van Zelm, M. C., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2018). Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(1), 15–34. <https://doi.org/10.1111/apt.14689>

Greer, E. L., & Shi, Y. (2012). Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nature reviews. Genetics*, 13(5), 343–357. <https://doi.org/10.1038/nrg3173>

Guan, Z., Giustetto, M., Lomvardas, S., Kim, J. H., Miniaci, M. C., Schwartz, J. H., Thanos, D., & Kandel, E. R. (2002). Integration of long-term-memory-related synaptic

plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*, 111(4), 483–493. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)01074-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01074-7)

Guenther, M. G., Levine, S. S., Boyer, L. A., Jaenisch, R., & Young, R. A. (2007). A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell*, 130(1), 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.042>

Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J., & Brummer, R. J. (2008). Review article: the role of butyrate on colonic function. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 27(2), 104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>

Hill, M. N., Hellemans, K. G., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(9), 2085–2117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>

Ho, R. H., Chan, J. C. Y., Fan, H., Kioh, D. Y. Q., Lee, B. W., & Chan, E. C. Y. (2017). In Silico and in Vitro Interactions between Short Chain Fatty Acids and Human Histone Deacetylases. *Biochemistry*, 56(36), 4871–4878. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00508>

Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Acesso em 4 de Março de 2023).

Kessler R. C. (2012). The costs of depression. *The Psychiatric clinics of North America*, 35(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.005>

Jaggi, A. S., Bhatia, N., Kumar, N., Singh, N., Anand, P., & Dhawan, R. (2011). A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 993–1005. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0770-6>

Kekuda, R., Manoharan, P., Baseler, W., & Sundaram, U. (2013). Monocarboxylate 4 mediated butyrate transport in a rat intestinal epithelial cell line. *Digestive diseases and sciences*, 58(3), 660–667. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2407-x>

Kenworthy, C. A., Sengupta, A., Luz, S. M., Ver Hoeve, E. S., Meda, K., Bhatnagar, S., & Abel, T. (2014). Social defeat induces changes in histone acetylation and expression of histone modifying enzymes in the ventral hippocampus, prefrontal cortex, and dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*, 264, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.024>

Krishnan, V., Han, M. H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., Laplant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D. C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T. A., Neve, R. L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A. J., Self, D. W., Lee, F. S., ... Nestler, E. J. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131(2), 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>

Lin, M. Y., de Zoete, M. R., van Putten, J. P., & Strijbis, K. (2015). Redirection of Epithelial Immune Responses by Short-Chain Fatty Acids through Inhibition of Histone Deacetylases. *Frontiers in immunology*, 6, 554. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00554>

Lee, S., & Lee, S. K. (2010). Crucial roles of histone-modifying enzymes in mediating neural cell-type specification. *Current opinion in neurobiology*, 20(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.01.003>

Leśniak W. (2021). Epigenetic Regulation of Epidermal Differentiation. *Epigenomes*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.3390/epigenomes5010001>

Maltz, R. M., Keirse, J., Kim, S. C., Mackos, A. R., Gharaibeh, R. Z., Moore, C. C., Xu, J., Bakthavatchalu, V., Somogyi, A., & Bailey, M. T. (2018). Prolonged restraint stressor

exposure in outbred CD-1 mice impacts microbiota, colonic inflammation, and short chain fatty acids. *PloS one*, 13(5), e0196961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196961>

Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet* (London, England), 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)

Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133–148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>

Martins de Carvalho, L., Chen, W. Y., & Lasek, A. W. (2021). Epigenetic mechanisms underlying stress-induced depression. *International review of neurobiology*, 156, 87–126. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.001>

Mascolo, N., Rajendran, V. M., & Binder, H. J. (1991). Mechanism of short-chain fatty acid uptake by apical membrane vesicles of rat distal colon. *Gastroenterology*, 101(2), 331–338. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90008-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90008-9)

Matuszewich, L., Karney, J. J., Carter, S. R., Janasik, S. P., O'Brien, J. L., & Friedman, R. D. (2007). The delayed effects of chronic unpredictable stress on anxiety measures. *Physiology & behavior*, 90(4), 674–681. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.12.006>

McGowan, P. O., Suderman, M., Sasaki, A., Huang, T. C., Hallett, M., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2011). Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PloS one*, 6(2), e14739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014739>

McNeil, N. I., Cummings, J. H., & James, W. P. (1978). Short chain fatty acid absorption by the human large intestine. *Gut*, 19(9), 819–822. <https://doi.org/10.1136/gut.19.9.819>

Meshorer, E., Yellajoshula, D., George, E., Scambler, P. J., Brown, D. T., & Misteli, T. (2006). Hyperdynamic plasticity of chromatin proteins in pluripotent embryonic stem cells. *Developmental cell*, 10(1), 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.10.017>

Michels, N., Van de Wiele, T., & De Henauw, S. (2017). Chronic Psychosocial Stress and Gut Health in Children: Associations With Calprotectin and Fecal Short-Chain Fatty Acids. *Psychosomatic medicine*, 79(8), 927–935. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000413>

Mitrousis, N., Tropepe, V., & Hermanson, O. (2015). Post-Translational Modifications of Histones in Vertebrate Neurogenesis. *Frontiers in neuroscience*, 9, 483. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00483>

Miyauchi, S., Gopal, E., Fei, Y. J., & Ganapathy, V. (2004). Functional identification of SLC5A8, a tumor suppressor down-regulated in colon cancer, as a Na<sup>(+)</sup>-coupled transporter for short-chain fatty acids. *The Journal of biological chemistry*, 279(14), 13293–13296. <https://doi.org/10.1074/jbc.C400059200>

Montagud-Romero, S., Montesinos, J., Pascual, M., Aguilar, M. A., Roger-Sanchez, C., Guerri, C., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2016). `Up-regulation of histone acetylation induced by social defeat mediates the conditioned rewarding effects of cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 70, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.04.016>

MURRAY K. (1964). THE OCCURRENCE OF EPSILON-N-METHYL LYSINE IN HISTONES. *Biochemistry*, 3, 10–15. <https://doi.org/10.1021/bi00889a003>

Niklison-Chirou, M. V., Agostini, M., Amelio, I., & Melino, G. (2020). Regulation of Adult Neurogenesis in Mammalian Brain. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 4869. <https://doi.org/10.3390/ijms21144869>

Oldendorf W. H. (1973). Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *The American journal of physiology*, 224(6), 1450–1453. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1973.224.6.1450>

O'Riordan, K. J., Collins, M. K., Moloney, G. M., Knox, E. G., Aburto, M. R., Fülling, C., Morley, S. J., Clarke, G., Schellekens, H., & Cryan, J. F. (2022). Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and cellular endocrinology*, 546, 111572. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>

Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>

Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>

Park, J., Lee, K., Kim, K., & Yi, S. J. (2022). The role of histone modifications: from neurodevelopment to neurodiseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 217. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01078-9>

Pessoa Rodrigues, C., Herman, J. S., Herquel, B., Valsecchi, C. I. K., Stehle, T., Grün, D., & Akhtar, A. (2020). Temporal expression of MOF acetyltransferase primes transcription

factor networks for erythroid fate. *Science advances*, 6(21), eaaz4815.  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz4815>

Pluznick J. L. (2017). Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current hypertension reports*, 19(4), 25.  
<https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>

Rafeyan, R., Papakostas, G. I., Jackson, W. C., & Trivedi, M. H. (2020). Inadequate Response to Treatment in Major Depressive Disorder: Augmentation and Adjunctive Strategies. *The Journal of clinical psychiatry*, 81(3), OT19037BR3.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.OT19037BR3>

Rahat-Rozenbloom, S., Fernandes, J., Gloor, G. B., & Wolever, T. M. (2014). Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *International journal of obesity* (2005), 38(12), 1525–1531.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.46>

Renthal, W., Maze, I., Krishnan, V., Covington, H. E., 3rd, Xiao, G., Kumar, A., Russo, S. J., Graham, A., Tsankova, N., Kippin, T. E., Kerstetter, K. A., Neve, R. L., Haggarty, S. J., McKinsey, T. A., Bassel-Duby, R., Olson, E. N., & Nestler, E. J. (2007). Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 56(3), 517–529. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.09.032>

Rios-Covian, D., González, S., Nogacka, A. M., Arboleya, S., Salazar, N., Gueimonde, M., & de Los Reyes-Gavilán, C. G. (2020). An Overview on Fecal Branched Short-Chain Fatty Acids Along Human Life and as Related With Body Mass Index: Associated Dietary and Anthropometric Factors. *Frontiers in microbiology*, 11, 973.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00973>

Robison, A. J., Vialou, V., Sun, H. S., Labonte, B., Golden, S. A., Dias, C., Turecki, G., Tamminga, C., Russo, S., Mazei-Robison, M., & Nestler, E. J. (2014). Fluoxetine epigenetically alters the CaMKII $\alpha$  promoter in nucleus accumbens to regulate  $\Delta$ FosB binding and antidepressant effects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1178–1186. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.319>

Schiele, M. A., & Domschke, K. (2018). Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, brain, and behavior*, 17(3), e12423. <https://doi.org/10.1111/gbb.12423>

Schroeder, F. A., Lin, C. L., Crusio, W. E., & Akbarian, S. (2007). Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biological psychiatry*, 62(1), 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.036>

Söderquist, F., Syk, M., Just, D., Kurbalija Novicic, Z., Rasmusson, A. J., Hellström, P. M., Ramklint, M., & Cunningham, J. L. (2020). A cross-sectional study of gastrointestinal symptoms, depressive symptoms and trait anxiety in young adults. *BMC psychiatry*, 20(1), 535. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02940-2>

Spichak, S., Donoso, F., Moloney, G. M., Gunnigle, E., Brown, J. M., Codagnone, M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2021). Microbially-derived short-chain fatty acids impact astrocyte gene expression in a sex-specific manner. *Brain, behavior, & immunity - health*, 16, 100318. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100318>

Tahara, Y., Yamazaki, M., Sukigara, H., Motohashi, H., Sasaki, H., Miyakawa, H., Haraguchi, A., Ikeda, Y., Fukuda, S., & Shibata, S. (2018). Gut Microbiota-Derived Short

Chain Fatty Acids Induce Circadian Clock Entrainment in Mouse Peripheral Tissue. *Scientific reports*, 8(1), 1395. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19836-7>

Tamai, I., Takanaga, H., Maeda, H., Sai, Y., Ogihara, T., Higashida, H., & Tsuji, A. (1995). Participation of a proton-cotransporter, MCT1, in the intestinal transport of monocarboxylic acids. *Biochemical and biophysical research communications*, 214(2), 482–489. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2312>

Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A. N., Mackay, C. R., & Macia, L. (2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in immunology*, 121, 91–119. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>

Tannenbaum, B., Tannenbaum, G. S., Sudom, K., & Anisman, H. (2002). Neurochemical and behavioral alterations elicited by a chronic intermittent stressor regimen: implications for allostatic load. *Brain research*, 953(1-2), 82–92. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03273-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03273-0)

Thangaraju, M., Cresci, G., Itagaki, S., Mellinger, J., Browning, D. D., Berger, F. G., Prasad, P. D., & Ganapathy, V. (2008). Sodium-coupled transport of the short chain fatty acid butyrate by SLC5A8 and its relevance to colon cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 12(10), 1773–1782. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0573-0>

Tian, H., Hu, Z., Xu, J., & Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*, 3(3), e156. <https://doi.org/10.1002/mco2.156>

Tierney, B. T., Yang, Z., Luber, J. M., Beaudin, M., Wibowo, M. C., Baek, C., Mehlenbacher, E., Patel, C. J., & Kostic, A. D. (2019). The Landscape of Genetic Content in

the Gut and Oral Human Microbiome. *Cell host & microbe*, 26(2), 283–295.e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.07.008>

Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature neuroscience*, 9(4), 519–525. <https://doi.org/10.1038/nn1659>

Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobara, T., Suzuki, T., Miyata, N., & Watanabe, Y. (2011). Epigenetic status of *Gdnf* in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69(2), 359–372.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.023>

Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., & Schäfer, K. H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & related disorders*, 32, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>

Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, 70 Suppl 1(Suppl 1), S38–S44.  
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>

van der Hee, B., & Wells, J. M. (2021). Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends in microbiology*, 29(8), 700–712.  
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001>

van de Wouw, M., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *The Journal of nutrition*, 147(5), 727–745. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240481>

Walter, A., & Gutknecht, J. (1984). Monocarboxylic acid permeation through lipid bilayer membranes. *The Journal of membrane biology*, 77(3), 255–264.  
<https://doi.org/10.1007/BF01870573>

Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., & Conlon, M. A. (2012). Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Digestive diseases and sciences*, 57(8), 2096–2102.  
<https://doi.org/10.1007/s10620-012-2167-7>

Willner P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134(4), 319–329.  
<https://doi.org/10.1007/s002130050456>

Willner P. (2016). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of stress*, 6, 78–93.  
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>

World Health Organization (2004). The global burden of disease: 2004 update [Internet]. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/)  
(Acesso em 29 de Março de 2021).

World Health Organization (2019). Suicide in the world: Global health estimates. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643> (Acesso em 28 de Agosto de 2023).

World Health Organization (2018). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
(Acesso em 14 de Fevereiro de 2023)

Wu, M., Tian, T., Mao, Q., Zou, T., Zhou, C. J., Xie, J., & Chen, J. J. (2020). Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and

short-chain fatty acids in depressed mice. *Translational psychiatry*, 10(1), 350.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01038-3>

Yang, X. J., & Seto, E. (2007). HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene*, 26(37), 5310–5318.  
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210599>

Yang, R., Gautam, A., Getnet, D., Daigle, B. J., Miller, S., Misganaw, B., Dean, K. R., Kumar, R., Muhie, S., Wang, K., Lee, I., Abu-Amara, D., Flory, J. D., PTSD Systems Biology Consortium, Hood, L., Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Doyle, F. J., 3rd, Yehuda, R., Marmar, C. R., ... Jett, M. (2021). Epigenetic biotypes of post-traumatic stress disorder in war-zone exposed veteran and active duty males. *Molecular psychiatry*, 26(8), 4300–4314.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00966-2>

Yi, S. J., Lee, H., Lee, J., Lee, K., Kim, J., Kim, Y., Park, J. I., & Kim, K. (2019). Bone Remodeling: Histone Modifications as Fate Determinants of Bone Cell Differentiation. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3147.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20133147>

Yi, S. J., Jang, Y. J., Kim, H. J., Lee, K., Lee, H., Kim, Y., Kim, J., Hwang, S. Y., Song, J. S., Okada, H., Park, J. I., Kang, K., & Kim, K. (2021). The KDM4B-CCAR1-MED1 axis is a critical regulator of osteoclast differentiation and bone homeostasis. *Bone research*, 9(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00145-1>

Zhang, L., Wang, Y., Xiayu, X., Shi, C., Chen, W., Song, N., Fu, X., Zhou, R., Xu, Y. F., Huang, L., Zhu, H., Han, Y., & Qin, C. (2017). Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 60(4), 1241–1257.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-170020>

Zhang, M., Zhao, J., Lv, Y., Wang, W., Feng, C., Zou, W., Su, L., & Jiao, J. (2020). Histone Variants and Histone Modifications in Neurogenesis. *Trends in cell biology*, 30(11), 869–880. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.09.003>

Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research*, 30(6), 492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>

## Anexos

## Lista de Figuras

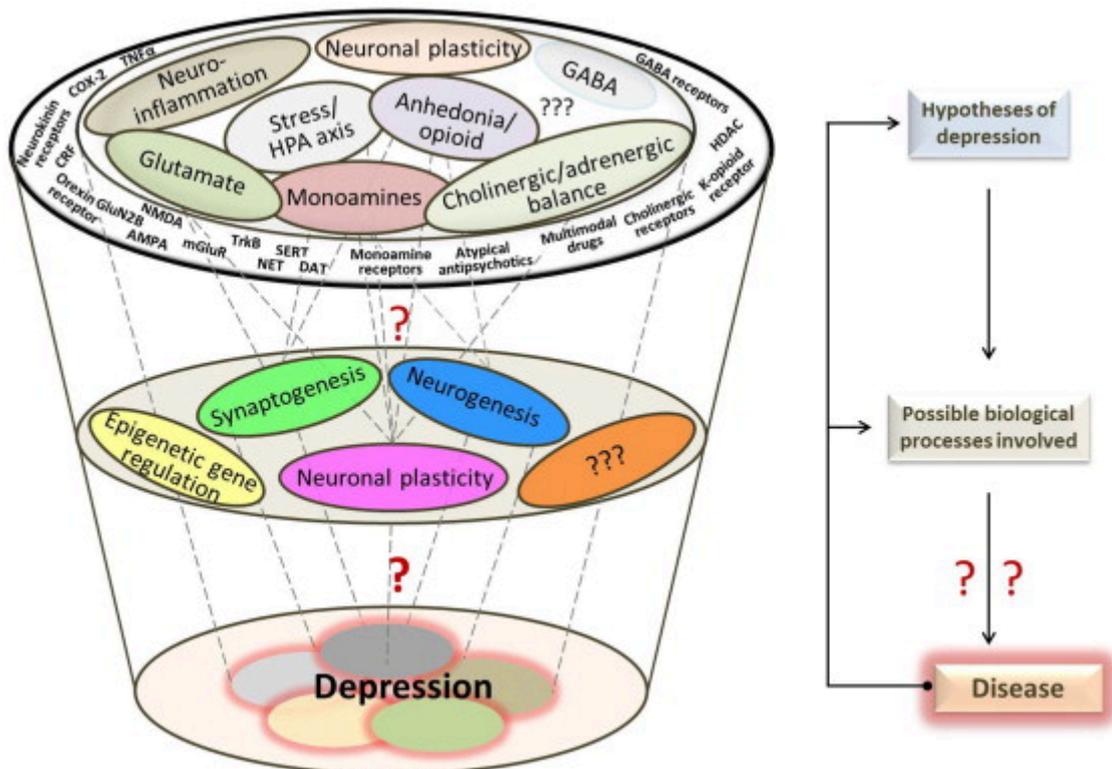


Figura 1. Resumo visual das hipóteses atuais sobre a depressão. As hipóteses propostas sobre a depressão e seus alvos medicamentosos associados estão mostradas na elipse superior. Diversos processos biológicos envolvidos na etiologia da depressão estão listados na elipse do meio. A elipse inferior representa a depressão humana, com cores diferentes representando a heterogeneidade na etiologia, no diagnóstico e na manifestação clínica da doença. Exemplos de relações entre diferentes hipóteses de depressão, os processos biológicos que se propõe a impactar e a doença humana são mostrados com as linhas pontilhadas. Figura de Dale, Bang-Andersen & Sánchez (2015).

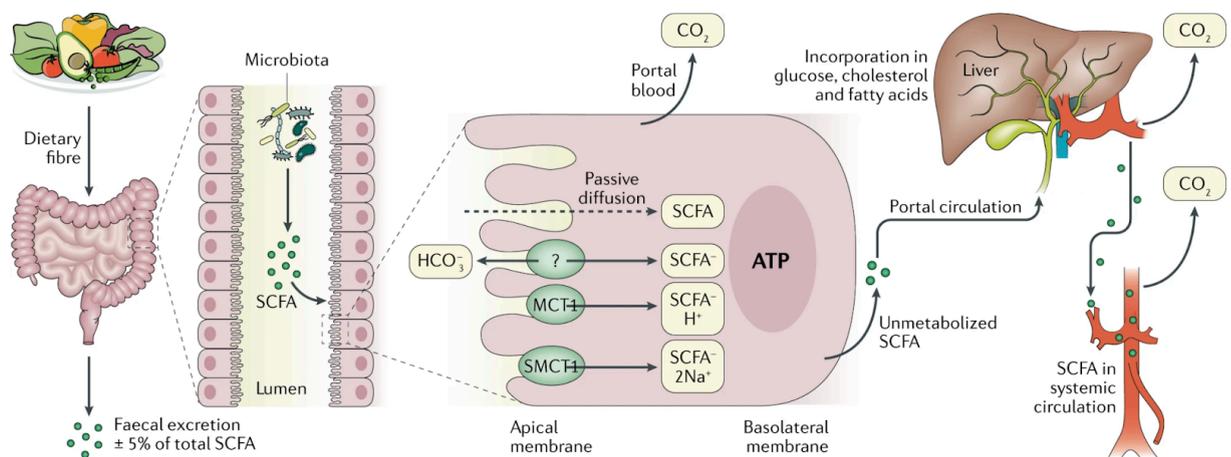


Figura 2. Metabolismo de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC, ou SCFA) a partir da fibra alimentar para a circulação sistêmica. MCT1, transportador de monocarboxilato 1; SMCT1, transportador de monocarboxilato 1 dependente de sódio. Figura de Dalile e colaboradores (2019).

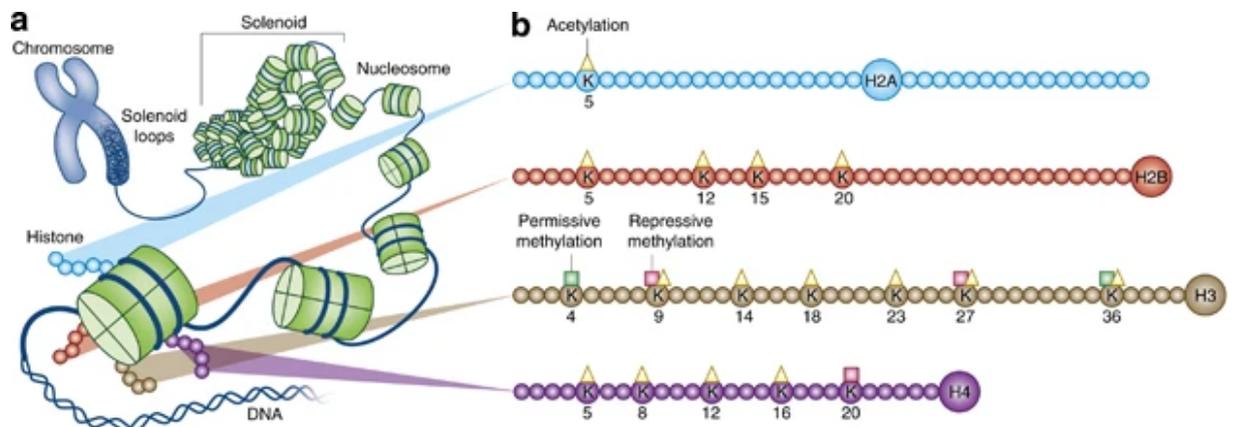


Figura 3. A estrutura da cromatina e as modificações em histonas. A, figura representativa da organização do DNA ao redor de octâmeros de histonas para formar as unidades básicas da cromatina. B, Caudas das histonas que se projetam a partir do nucleossomo, mostrando as possíveis modificações de metilação e acetilação nos resíduos de lisina em cada cauda. Figura de Sun, Kennedy & Nestler (2013).