



Análise de redes de interação proteína-proteína correlacionadas ao Transtorno Depressivo Resistente

Mayara Thais Moreira (mayarathais.moreira@gmail.com)
Bacharel Biomedicina, Centro Universitário Católica Santa Catarina

Rafael Colombo (rcolombo1@ucs.br)
Doutorado em Ciências Biológicas (Fisiologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Enzo Massutti
Ensino Médio, Colégio Sagrado Coração de Jesus

Lorenzo Baú Bottega
Ensino Médio, Colégio Sagrado Coração de Jesus

Luiza Giordani Alberici
Ensino Médio, Colégio Sagrado Coração de Jesus

Ricardo Tejera Oliveira
Ensino Médio, Colégio Sagrado Coração de Jesus

Talita Moro
Ensino Médio, Colégio Sagrado Coração de Jesus

Vítor Serafini Couto
Ensino Médio, Colégio Sagrado Coração de Jesus

DOI: 10.18226/25253824.v8.n13.10

Submetido em: 08/05/2023 Revisado em: 29/01/2024 Aceito em: 18/02/2024

Resumo: A depressão afeta muitas pessoas, e, por vezes o tratamento pode ser ineficiente, caracterizando a resistência ao fármaco. O estudo do transtorno depressivo resistente vem aumentando nos últimos anos, porém ainda há lacunas. Com a busca em artigos científicos, procurou-se entender mais sobre o TDR. Utilizando a plataforma StringDB, buscam-se relações entre algumas das possíveis proteínas que têm relação com o transtorno depressivo resistente.

Palavras-Chave: Transtorno depressivo resistente, redes de interação, bioinformática, depressão.

Abstract: Depression affects many people, and sometimes treatment can be ineffective, characterizing drug resistance. The study of resistant depressive disorder has been increasing in recent years, but there are still gaps. By searching scientific articles, we sought to understand more about RBD. Using the StringDB platform, relationships were sought among some of the possible proteins that are related to resistant depressive disorder.

Keywords: Resistant depression disorder, interaction network, bioinformatics, depression.

Introdução

Segundo a OMS, a depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo, e no Brasil estima-se que 11,5 milhões de brasileiros possuem o diagnóstico o que representa cerca de 5,8% do total populacional¹. Adicionalmente, o Brasil possui a segunda maior quantidade de cidadãos depressivos em relação aos demais países do continente americano, atrás apenas dos Estados Unidos. Dentre as preocupações que tais números trazem, ressalta-se o aumento da propensão de atos suicidas entre os doentes que se encontram em casos graves^{1,2}.

Dessa forma, a depressão tem sido frequentemente tratada como objeto de estudos, os quais buscam entender e decifrar as distintas origens, causas, sintomas, efeitos e diagnósticos dessa crescente e comum doença, que está amplamente presente na população contemporânea². Além disso, a depressão é uma enfermidade incapacitante, isto é, o indivíduo permanece um

longo tempo acompanhado de restrições que a doença lhe impõe. De acordo com a OMS, o índice de DALY (*Disability-Adjusted Life Years*) dos transtornos depressivos no Brasil, em 2015, é de 3,32%¹.

Em consonância com a *American Psychiatric Association*, o Transtorno Depressivo Maior caracteriza-se como sendo um episódio único ou frequente, que impacta a vida do indivíduo tanto a nível psíquico, quanto físico e social. Entre os sintomas pode-se citar: humor deprimido na maior parte do dia, insônia, negligência com higiene pessoal, fadiga, sentimento de inutilidade e perda de interesse em atividades que antes geravam prazer³. Para o diagnóstico, devem estar presentes, diariamente e durante duas semanas, cinco ou mais sintomas entre os dez pré-estabelecidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, sendo que um deles deve ser humor deprimido ou perda de interesse/prazer⁴.

O tratamento para o Transtorno Depressivo Maior se dá por meio de diferentes classes de medicamentos como, por exemplo, os inibidores de receptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina-oxidase⁵. Entretanto, aproximadamente 50% dos pacientes com depressão têm não obtêm uma resposta satisfatória aos medicamentos utilizados no tratamento⁶. Não existe um consenso para a definição do Transtorno Depressivo Resistente (TDR), contudo, a mais comum de exige um mínimo de duas falhas no tratamento e a confirmação da dose e duração adequadas⁷. Portanto, os pacientes com depressão resistente ao tratamento podem requerer diferentes medicamentos fora do sistema de antidepressivos clássicos⁸.

Uma das explicações é a variabilidade individual no processamento do medicamento após a ingestão. Essa variabilidade inicia-se no estômago e no intestino, onde se determina a absorção do medicamento. Alguns indivíduos possuem maior absorção, o que lhes garante um melhor resultado em relação a outros⁹. A eficácia dos antidepressivos foi fortemente debatida recentemente por causa de estudos negativos randomizados controlados nos quais as taxas de resposta no grupo de controle com placebo foram de 30-40%⁶.

Sendo assim, busca-se, realizar uma revisão da literatura, considerando as interações proteína-proteína dos biomarcadores fator de necrose tumoral (TNF), receptor n-metil-D-aspartato (NMDAR), receptor alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Interação proteína-proteína, biomarcadores e depressão

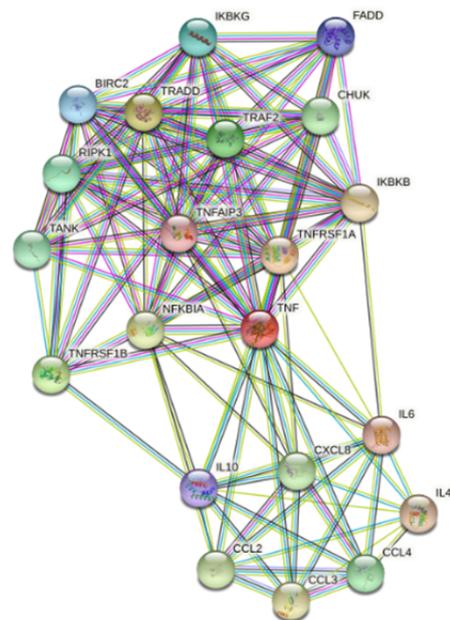
Ao formar cada uma das redes de interação no StringDB notou-se uma ampla gama de relações em que a proteína referência tinha com outras. Ao organizar as proteínas e comparar as quatro redes formadas, no entanto, as proteínas NMDAR (GRAN3A) e AMPAR (GRIA4) tem ligação direta entre si, uma vez que se encontram nas duas redes (Figura 2 e Figura 3), ainda, há uma relação indireta através da proteína GRIA2.

As Proteínas BDNF e TNF não apresentaram relação direta ou indireta em nenhuma das redes. No entanto, analisou-se que, no processo sináptico em condições normais, o glutamato é responsável por auxiliar na entrada do cálcio no neurônio. Em um funcionamento ideal, o glutamato extracelular ocasiona um efeito excitatório que ativa preferencialmente os receptores AMPA, promovendo a ativação do BDNF, estimulando o brotamento dendrítico e inaptogênese¹⁰.

Contudo, em situações de estresse, esse processo ocorre de forma distinta. O NMDA é o que apresenta uma maior expressão, enquanto o AMPA se mostra menos expresso. Assim, o glutamato é absorvido majoritariamente pelo NMDA, o que sobrecarrega a célula com quantidades danosas de cálcio e impede a liberação

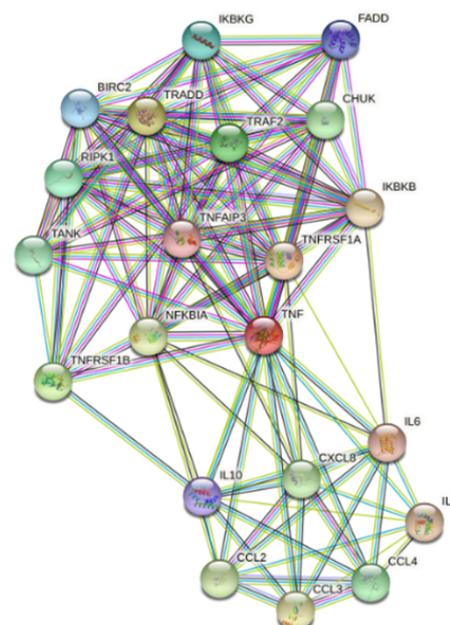
do BDNF. O responsável por conter o excesso de cálcio é o TNF, que, para isso, utiliza os mecanismos de inflamação, necrose ou apoptose. Nesse sentido, caso as situações de estresse que alteram o funcionamento dessas proteínas for frequente ocorre o processo de indução da morte celular, associado ao quadro depressivo.

Figura 1: Rede de interação proteína-proteína referente ao TNF.



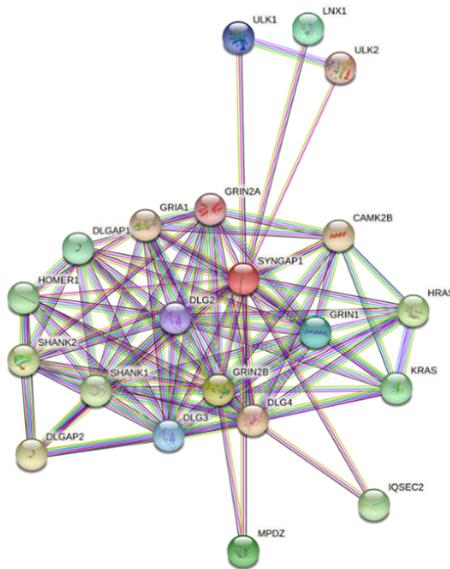
Fonte: String-DB (2022).

Figura 2: Rede de interação proteína-proteína referente ao NMDAR.



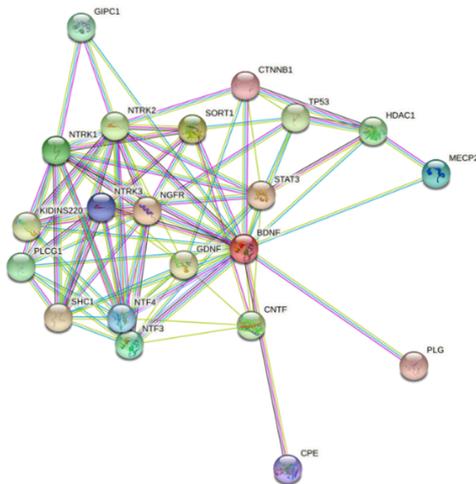
Fonte: String-DB (2022).

Figura 3: Rede de integração proteína-proteína referente ao AMPAR.



Fonte: String-DB (2022).

Figura 4: Rede de integração proteína-proteína referente ao BDNF.



Fonte: String-DB (2022).

Conclusão

Observou-se que ao correlacionar as informações provenientes das redes de interação proteína-proteína, com a literatura, fica evidente a importância das proteínas NMDAR, AMPAR, BDNF e TNF no metabolismo em homeostase e os efeitos gerados a partir da alteração destas proteínas a nível central e sistêmico. No quadro depressivo especificamente, observou-se uma maior expressão de NMDAR e TNF, enquanto o AMPAR e o BDNF se mostravam menos expressos. Essas características estão relacionadas ao processo do estresse oxidativo de forma crônica,

onde os sintomas depressivos estão relacionados aos receptores de glutamato (NMDAR e AMPAR) e biomarcadores de inflamação e sobrevivência celular são afetados (TNF e BDNF)⁸.

Referências

1. Organização das Nações Unidas. **OMS: mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão no mundo**. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2017/02/1578281-oms-mais-de-300-milhoes-de-pessoas-sofrem-de-depressao-no-mundo>. Acesso em: 05 dez. 2021.
2. BAHLS, Saint-Clair. Epidemiology of depressive symptoms in adolescents of a public school in Curitiba, Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 24, p. 63-67, 2002.
3. CORYELL, William, Transtornos depressivos. **MD Manuals**. Iowa city, IA, EUA: Carver College of Medicine at University of Iowa, mar. 2020.
4. COOPER, Rachel. **Diagnosing the diagnostic and statistical manual of mental disorders**. Routledge, 2018.
5. GARTLEHNER, Gerald; WAGNER, Gernot; MATYAS, Nina; *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. **BMJ Open**, v. 7, n. 6, p. e014912, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e014912>.
6. BROWN, Jessica. **4 Things We Now About Treatment-Resistant Depression**. 2018. Disponível em: <https://www.jnj.com/health-and-wellness/4-facts-about-treatment-resistant-depression>. Acesso em: 27 nov. 2021.
7. GAYNES, Bradley N. *et al.* Defining treatment resistant depression. **Depression and anxiety**, v. 37, n. 2, p. 134-145, 2020.
8. AKIL, Huda *et al.* Treatment resistant depression: a multi-scale, systems biology approach. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 84, p. 272-288, jan. 2018.
9. CALDEIRA, Leidiane da Silva; OLIVEIRA, Mônica Vieira de; LOPES-SILVA, Júlia Beatriz. Contribuições multidisciplinares para a intervenção do Transtorno Depressivo Maior: uma revisão integrativa da literatura. **Mosaico: Estudos em Psicologia**, Belo Horizonte, MG, v. 7, n. 1, p. 23-44, jan. 2019.
10. SWAINSON, Jennifer *et al.* Esketamine for treatment resistant depression. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 19, n. 10, p. 899-911, 2019.