



NOVAS PERSPECTIVAS SOBRE O ENVOLVIMENTO DA VIA DE SINALIZAÇÃO mTOR NA DEPRESSÃO E NA AÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS

Amanda Gollo Bertollo¹

Gislaine Zilli Réus²

Camila Orlandi Arent Fernandes³

Helena Mendes Abelaira⁴

João Quevedo⁵

Zuleide Maria Ignácio⁶

Resumo: Apesar da revolução nas últimas décadas em relação ao envolvimento de monoaminas no manejo do transtorno depressivo maior (TDM), os mecanismos biológicos subjacentes a esse transtorno psiquiátrico ainda são pouco compreendidos. Atualmente, os tratamentos disponíveis exigem cursos de longo prazo para estabelecer a resposta antidepressiva e uma porcentagem significativa de pessoas é refratária ao tratamento com uma única droga ou combinação de drogas. Estas questões, e descobertas recentes que demonstram o envolvimento da plasticidade sináptica nos mecanismos fisiopatológicos do TDM, estão encorajando os pesquisadores a explorar os mecanismos moleculares subjacentes à doença psiquiátrica em maior profundidade. A descoberta do efeito antidepressivo rápido exercido por agentes glutamatérgicos e colinérgicos destaca a via intracelular do alvo mamífero da rapamicina (mTOR → sigla em inglês) como uma via crítica que contribui para a eficácia desses agentes farmacológicos na pesquisa clínica e pré-clínica. A via mTOR é uma via de sinalização intracelular que transmite informação após a ativação direta do receptor glutamatérgico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) e receptores de fatores neurotróficos. Acredita-se que a ativação desses receptores seja um dos principais eixos envolvidos na síntese de proteínas sinaptogênicas subjacentes à plasticidade sináptica e críticas para as

¹ Acadêmica de Enfermagem e estudante de iniciação científica no Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia da Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Chapecó, SC, e-mail: amandagollo@gmail.com;

² Professora, Doutora em Ciências da Saúde, Professora e pesquisadora no Laboratório de Psiquiatria Translacional da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, e-mail: gislainezilli@hotmail.com;

³ Doutora em Ciências da Saúde, Laboratório de Psiquiatria Translacional da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, SC, e-mail: camilaarent@hotmail.com;

⁴ Doutora em Ciências da Saúde, Laboratório de Psiquiatria Translacional da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, SC, e-mail: helena.abelaira@hotmail.com;

⁵ Professor, Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica), Laboratório de Psiquiatria Translacional da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC e Translational Psychiatry Program, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA, e-mail: Joao.L.DeQuevedo@uth.tmc.edu;

⁶ Doutora em Ciências da Saúde, Professora e pesquisadora no Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, Campus Chapecó, SC, e-mail: zuleide@uffs.edu.br.



respostas terapêuticas rápidas exercidas por algumas substâncias glutamatérgicas e também para respostas tardias exercidas pelos antidepressivos clássicos. Foi realizada uma revisão sobre o envolvimento da mTOR na fisiopatologia da depressão e nos mecanismos moleculares envolvidos na atividade de agentes antidepressivos emergentes e clássicos. Os antidepressivos de ação rápida ativam a mTOR. Os antagonistas dos receptores NMDA (N-metil-daspartato) e muscarínicos, bem como os compostos que atuam nos receptores AMPA ativam a via de sinalização mTOR. A mTOR ativada desencadeia uma maquinaria translacional, aumentando a síntese proteica envolvida com a sinaptogênese. Entre outras moléculas sinaptogênicas, o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) é liberado e ativa o receptor TrkB, cuja sinalização ativa a via mTOR. Assim, o BDNF aumenta a síntese e o tráfego de receptores AMPA, aumentando assim a sua disponibilidade e sinalização mTOR. O ciclo de feedback positivo entre AMPA e BDNF parece ser um dos mecanismos envolvidos na amplificação da plasticidade sináptica, bem como na resposta antidepressiva terapêutica rápida, robusta e duradoura. Essas evidências na literatura mostram que a mTOR é uma via de sinalização chave relacionada com a eficácia de antidepressivos e sua ativação culmina em neuroplasticidade e respostas comportamentais críticas para tratamentos antidepressivos. Portanto, agentes que interferem mais diretamente na via mTOR são alvos que devem ser de particular interesse na busca de novos tratamentos para o TDM.

Palavras-chave: Antidepressivos. Transtorno Depressivo Maior. mTOR.

Categoria: UFFS - Pesquisa

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

Formato: Comunicação Oral