

**AÇÃO ANTIDEPRESSIVA DA PSILOCIBINA E MECANISMOS SUBJACENTES À
ATIVAÇÃO DE RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G**

BERTOLLO, A. G.[1]; MINGOTI, M. E. D.[1]; IGNÁCIO, Z. M.[2].

INTRODUÇÃO: O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente cujos tratamentos farmacológicos convencionais são limitados por uma significativa latência terapêutica e taxas de resposta subótimas, com 20-30% dos pacientes desenvolvendo resistência. Em contraste com a lenta adaptação neuroplástica que depende da dessensibilização de autorreceptores, necessária para a eficácia dos antidepressivos clássicos, a psilocibina representa uma nova estratégia terapêutica, induzindo efeitos antidepressivos rápidos e sustentados após uma única administração. **OBJETIVO:** O presente trabalho tem por objetivo elucidar os mecanismos moleculares que fundamentam essa ação, com foco na interação deste composto com receptores acoplados à proteína G (GPCRs). **METODOLOGIA:** Revisão narrativa da literatura, com foco nos mecanismos de ação molecular da psilocibina. A pesquisa bibliográfica incluiu estudos clínicos, pré-clínicos *in vitro* e em modelos animais. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A ação terapêutica da psilocibina é predominantemente mediada pelo seu agonismo no receptor serotoninérgico 2A (5-HT_{2A}). A ativação deste receptor desencadeia vias de sinalização intracelulares através do fenômeno de agonismo enviesado, no qual o ligante pode estabilizar conformações do receptor que favorecem seletivamente uma via em detrimento de outra. Evidências sugerem que a sinalização via proteína Gq/11 é a principal responsável pelos efeitos terapêuticos, enquanto a via da β -arrestina parece estar mais associada aos efeitos psicoativos. A ativação da via Gq/11 culmina na regulação de fatores de transcrição de resposta imediata cruciais para a plasticidade, como a proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB) e a proteína resposta de crescimento inicial 1 (EGR1), e na robusta ativação da via alvo mecanicista da rapamicina (mTOR), um regulador central de síntese proteica. Essa cascata molecular promove um rápido e expressivo aumento da sinaptogênese e do crescimento de espinhas dendríticas em neurônios do córtex pré-frontal, conferindo a este composto a classificação de psicoplastógeno. Esta ação central é complementada por uma modulação multimodal que abrange a otimização da neurotransmissão glutamatérgica, com aumento da liberação de glutamato no córtex pré-frontal medial e hipocampo. Além disso, ocorre a supressão de vias neuroinflamatórias através da redução de citocinas, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β) em células gliais. Ocorre também a reorganização da conectividade de redes neurais de larga escala, como a rede de modo padrão (DMN), promovendo uma dessincronização de seus principais eixos. Embora o receptor 5-HT_{2A} seja o alvo primário, outros GPCRs, como 5-HT_{1A} e 5-HT_{2B}, também contribuem de forma significativa para o perfil terapêutico. A compreensão integrada destes mecanismos

[1] Amanda Gollo Bertollo. Egressa do Mestrado em Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS, e Doutoranda em Neurociências - Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. amandagollo@gmail.com.

[1] Maiqueli Eduarda Dama Mingoti. Mestranda em Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS. maiqueli.eduarda@gmail.com.

[2] Zuleide Maria Ignácio. Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS. zuleideignacio@gmail.com.

XIV SEPE

Seminário de Ensino,
pesquisa e Extensão

20 a 24/10

INTEGRIDADE CIENTÍFICA E COMBATE À DESINFORMAÇÃO

abre novas fronteiras para o desenvolvimento direcionado de fármacos que possam dissociar o potencial terapêutico dos efeitos alucinógenos, visando a criação de uma nova geração de antidepressivos de ação rápida. **CONCLUSÃO:** A psilocibina é um psicoplastógeno promissor para o tratamento do TDM, atuando rapidamente ao ativar o receptor 5-HT_{2A}. Esse mecanismo, mediado por agonismo enviesado via proteína Gq/11 e via mTOR, aumenta a sinaptogênese e promove neuroplasticidade. A compreensão desses processos abre caminho para o desenvolvimento de novos antidepressivos de ação rápida, que possam separar os efeitos terapêuticos dos efeitos alucinógenos.

Palavras-chave: Psicodélicos; Depressão; Receptores Acoplados à Proteína G; Neuroplasticidade; Serotonina.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

Origem: Pesquisa

Instituição Financiadora/Agradecimentos: Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS e Grupo de Pesquisa em Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica – NeuroTCE.

[1] Amanda Gollo Bertollo. Egressa do Mestrado em Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS, e Doutoranda em Neurociências - Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. amandagollo@gmail.com.

[1] Maiqueli Eduarda Dama Mingoti. Mestranda em Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS. maiqueli.eduarda@gmail.com.

[2] Zuleide Maria Ignácio. Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS. zuleideignacio@gmail.com.