

**A UCS É  
PRA VOCÊ  
QUE CRIA O  
FUTURO.**



**XXIX Encontro de Jovens Pesquisadores  
e XI Mostra Acadêmica de Inovação e Tecnologia**

**De 5 a 7/10**

Local: UCS - Cidade Universitária,  
Caxias do Sul

[jovenspesquisadores.com.br](http://jovenspesquisadores.com.br)



Bolsa PIBIC-CNPq

## Construção de uma Rede de Interação de Proteínas Envolvidas no Mecanismo de Ação Antidepressiva da Ketamina

Projeto Bio-IA

Pedro Lenz Casa<sup>1</sup>, Fernanda Pessi de Abreu<sup>1</sup>, Ellen Scotton<sup>2</sup>, Luiza Paul Géa<sup>2</sup>, Rafael Colombo<sup>3</sup> e Scheila de Avila e Silva<sup>1</sup>

1- Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul - RS, Brasil.

2- Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre - RS, Brasil.

3- Laboratório de Farmacologia e Fisiologia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul - RS, Brasil.



### Introdução e Objetivo

O transtorno depressivo maior (TDM) é resultado de uma combinação de fatores de múltiplas origens [1]. Sentimentos de tristeza e falta de interesse são sinais característicos do distúrbio, podendo ter sérias repercussões na saúde pública [2]. Apesar de possuir tratamento, fármacos possuem efeito terapêutico tardio. A ketamina é uma alternativa, já que demonstra efeito antidepressivo rápido e ação efetiva nos estimados 30% dos pacientes com resistência às drogas tradicionais [1,3]. Nesse contexto, o objetivo do estudo foi construir uma rede de interação proteína-proteína relacionada aos mecanismos de ação da ketamina no TDM.

### Metodologia

Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, visando a identificação de proteínas que se encontram diferencialmente reguladas sob ação da ketamina. A busca no repositório PubMed utilizou *strings* contendo termos referentes ao TDM, ketamina e modelos de depressão em roedores. Foram extraídas informações de regulação das proteínas associadas à ketamina dos 119 artigos selecionados, sendo a nomenclatura padronizada com identificadores do UniProt [4]. O software Cytoscape [5,6] foi empregado na elaboração da rede com os parâmetros: organismo *Mus musculus* e escore de confiança de 0,8. Os dados de regulação foram convertidos para uma escala de 0 a 1, baseado no número de artigos que mencionam a informação (regulação negativa/positiva) para cada proteína.

#### 1. Revisão sistemática da literatura

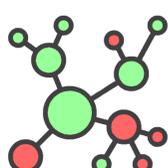


#### 2. Curadoria, padronização e processamento dos dados

Proteína	UniProtID	Regulação
Akt	P31750	UP
Il6	P08505	DOWN



#### 3. Rede de interação proteína-proteína



### Resultados e Discussão

Foram obtidas informações de 264 proteínas associadas à ketamina no TDM. Dessas, 181 proteínas apresentaram 900 conexões na rede principal (Figura 1). Um dos mecanismos propostos para a ação antidepressiva da ketamina envolve antagonismo e ativação de receptores NMDA e AMPA, o que desencadeia cascatas sinalizadoras resultantes em aumento nos níveis de proteínas mediadoras de sinaptogênese e plasticidade, como BDNF e PSD95 [7,8,9]. As proteínas Akt e Mapk3/1, que compõem o início da cascata [8,9], estão dentre as mais centrais na rede, atingindo 27 a 43 conexões e regulação positiva, o que demonstra a importância dessas na ação da ketamina. 10 proteínas apresentaram entre 0,3 e 0,7 na escala de regulação, evidenciando divergências na literatura. Uma dessas foi eEF2 com 0,42, geralmente associada à inibição de BDNF [8,9]. A produção de respostas distintas dependendo da estrutura do sistema nervoso analisada poderia ser uma explicação.

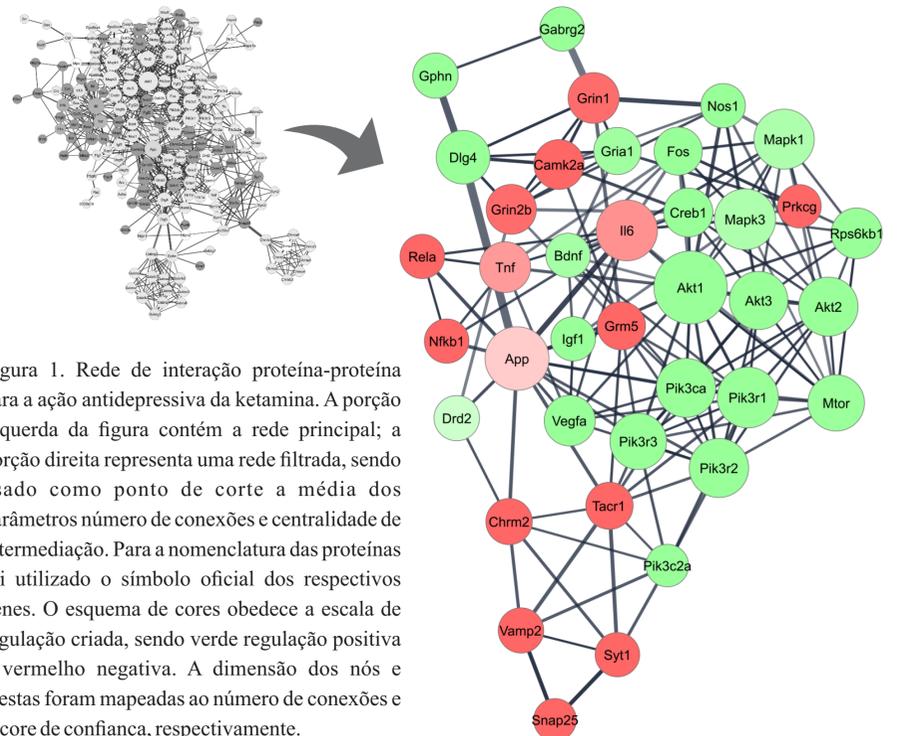


Figura 1. Rede de interação proteína-proteína para a ação antidepressiva da ketamina. A porção esquerda da figura contém a rede principal; a porção direita representa uma rede filtrada, sendo usado como ponto de corte a média dos parâmetros número de conexões e centralidade de intermediação. Para a nomenclatura das proteínas foi utilizado o símbolo oficial dos respectivos genes. O esquema de cores obedece a escala de regulação criada, sendo verde regulação positiva e vermelho negativa. A dimensão dos nós e arestas foram mapeadas ao número de conexões e escore de confiança, respectivamente.

### Considerações Finais

Os resultados desse estudo auxiliam na compreensão dos mecanismos antidepressivos da ketamina, o que pode facilitar o desenvolvimento de novas terapias para o TDM.

### Referências Bibliográficas

- [1] VERDONK, F. et al. Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. *Brain, behavior, and immunity*, v. 81, p. 361-373, 2019.
- [2] NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. *Depression*. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>>. Acesso em: 4 ago. 2021.
- [3] ENGIN, E.; TREIT, D.; DICKSON, C.T. Anxiolytic-and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience*, v. 161, n. 2, p. 359-369, 2009.
- [4] THE UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, v. 49, n. D1, p. D480-D489, 2021.
- [5] SHANNON, P. et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome research*, v. 13, n. 11, p. 2498-2504, 2003.
- [6] DONCHEVA, N.T. et al. Cytoscape StringApp: network analysis and visualization of proteomics data. *Journal of proteome research*, v. 18, n. 2, p. 623-632, 2018.
- [7] ZANOS, P.; GOULD, T.D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular psychiatry*, v. 23, n. 4, p. 801-811, 2018.
- [8] MURROUGH, J.W.; ABDALLAH, C.G.; MATHEW, S.J. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 16, n. 7, p. 472-486, 2017.
- [9] SCHEUING, L. et al. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. *Frontiers in neuroscience*, v. 9, p. 249, 2015.