



## **CONSTRUÇÃO DE UMA REDE DE INTERAÇÃO DE PROTEÍNAS ENVOLVIDAS NO MECANISMO DE AÇÃO ANTIDEPRESSIVA DA KETAMINA**

Pedro Lenz Casa (PIBIC-CNPq), Fernanda Pessi de Abreu, Ellen Scotton, Luiza Paul Géa, Rafael Colombo, Scheila de Avila e Silva (Orientador(a))

O transtorno depressivo maior (TDM) é resultado de uma combinação de fatores de múltiplas origens. Sentimentos de tristeza e falta de interesse são sinais característicos do distúrbio, podendo ter sérias repercussões na saúde pública. Apesar de possuir tratamento, os fármacos clássicos possuem efeito terapêutico tardio. A ketamina é uma alternativa, já que demonstra efeito antidepressivo rápido e com ação efetiva nos estimados 30% dos pacientes com resistência às drogas tradicionais. Nesse contexto, o objetivo do estudo foi construir uma rede de interação proteína-proteína relacionada aos mecanismos de ação da ketamina no TDM. 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. O *software* Cytoscape 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. Foram obtidas informações de 264 proteínas associadas à ketamina no TDM. Dessas, 181 proteínas apresentaram 900 conexões na rede principal. Um dos mecanismos propostos para a ação antidepressiva da ketamina envolve antagonismo e ativação de receptores NMDA e AMPA, respectivamente. Isso desencadeia cascatas sinalizadoras resultantes no aumento dos níveis de proteínas mediadoras de sinaptogênese e plasticidade, como BDNF e PSD95. As proteínas Akt e Mapk3/1, que compõem o início da cascata, 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. A produção de respostas distintas dependendo da estrutura do sistema nervoso analisada poderia ser uma explicação. Os resultados desse estudo auxiliam na compreensão dos mecanismos antidepressivos da ketamina, o que pode facilitar o desenvolvimento de novas terapias para o TDM.

Palavras-chave: Ketamina, Transtorno Depressivo Maior, Rede de interação proteína-proteína

Apoio: UCS, CNPq