

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Haroldo Dutra Dias

**ANÁLISE INTEGRATIVA E SISTÊMICA DAS REDES NEUROIMUNOLÓGICAS NO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM): Estudo da Assinatura Molecular**

Belo Horizonte
2024

Haroldo Dutra Dias

**ANÁLISE INTEGRATIVA E SISTÊMICA DAS REDES NEUROIMUNOLÓGICAS NO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM): Estudo da Assinatura Molecular**

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em
Neurociências, pelo Programa de Pós-
graduação em Neurociências da
Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Renato Bortoloti

Coorientador: Clement Hamani

Belo Horizonte
2024

043

Dias, Haroldo Dutra.

Análise integrativa e sistêmica das redes neuroimunológicas no Transtorno Depressivo Maior (TDM): estudo da assinatura molecular [manuscrito] / Haroldo Dutra Dias. – 2024.

140 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Renato Bortolot. Coorientador: Clement Hamani.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Transtorno Depressivo Maior. 3. Genômica. 4. Transcriptoma. 5. Neuroimunomodulação. I. Bortolot, Renato. II. Hamani, Clement. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
FOLHA DE APROVAÇÃO

Análise Integrativa e Sistêmica das Redes Neuroimunológicas no Transtorno Depressivo Maior (TDM): Estudo da Assinatura Molecular.

HAROLDO DUTRA DIAS

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS.

Aprovada em 01 de outubro de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Otavio Cabral Marques

USP

Prof. Rafael Machado Rezende

Harvard Medical School/Brigham and Women's Hospital

Prof. Helder Takashi Imoto Nakaya

USP

Profa. Fernanda Gontijo Mímafra Silveira Santos

UFMG

Prof. Clement Hamani Co-orientador

Sunnybrook Health Sciences Centre (Canada)

Prof. Renato Bortoloti - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 01 de outubro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por Renato Bortoloti, Professor do Magistério Superior, em 08/10/2024, às 14:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Rafael Machado Rezende, Usuário Externo, em 08/10/2024, às 14:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Clement Hamani, Usuário Externo, em 08/10/2024, às 15:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Otavio Cabral Marques, Usuário Externo, em 08/10/2024, às 15:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Helder Takashi Imoto Nakaya, Usuário Externo, em 08/10/2024, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernanda Gontijo Mímafra Silveira Santos, Professora do Magistério Superior, em 08/10/2024, às 19:35,



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3623099 e o código CRC E75F8F5C.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Nilza Dutra e Haroldo Mariano Dias, que me ensinaram a arte da persistência, da humildade e da resiliência, diante dos mais desafiadores obstáculos. Sem eles, a vida não pulsaria em mim.

Agradeço à minha esposa Priscilla Silva Dias pela construção de um lar onde transbordam afeto, sinceridade, cumplicidade, fidelidade e auxílio mútuo. Sem o seu apoio e amor, essa jornada não teria sido possível. Minha confidente, meu amor.

Aos meus filhos amados, Clarissa França Dias, João Gabriel Cataldo Dias e Giselle Silva de Mesquita. Meus olhos brilham e meu coração incendeia cada vez que penso neles. Com eles aprendi o significado e a extensão do verbo “*cuidar*”, um parente próximo do verbo “*amar*”.

Agradeço ao meu Coorientador Prof. Dr. Clement Hamani, pela simplicidade, objetividade, profundidade e acuidade que moldaram meu pensamento científico. Seu suporte discreto e preciso foram indispensáveis nessa jornada.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Renato Bortoloti, cuja discrição, serenidade, sabedoria e humildade me ensinaram que é possível atingir a excelência sem perder a humanidade, o respeito e a bondade. Sua atuação não somente contribuiu para minha formação, mas também impactou meu comportamento, da forma mais simbólica possível.

Agradeço a todos da UFMG, pela oportunidade de realizar esse programa de Doutorado nessa instituição referência no Brasil.

Por fim, agradeço a todos os amigos e amigas, que de modo direto e indireto tornaram possível a concretização desse sonho. Muitos deles não estão citados nominalmente, mas saberão ler nas entrelinhas os seus nomes. Como diz a música: “*Amigo é coisa pra se guardar debaixo de sete chaves, dentro do coração*”.

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica complexa. Dados genômicos e transcriptômicos de diferentes células cerebrais e imunes têm sido explorados para entender a fisiopatologia desse distúrbio. No entanto, uma análise abrangente dos dados genômicos e transcriptômicos por meio de uma abordagem integrada de neuroimunologia sistêmica ainda não foi realizada. Este estudo integra dados de várias fontes, incluindo meta-análises de GWAS identificadas no PubMed e conjuntos de dados transcriptômicos do repositório Gene Expression Omnibus (GEO). Após análises de expressão diferencial e enriquecimento, encontramos clusters enriquecidos por genes diferencialmente expressos (DEGs) relacionados aos sistemas imunológico e nervoso, provenientes de amostras de sangue e do córtex cingulado anterior. Embora genes diferentes fossem desregulados em diferentes cortes de TDM, eles frequentemente participam de vias e processos biológicos semelhantes, destacando a natureza complexa e multifatorial da TDM. Além disso, 31 genes compartilhados entre estudos genômicos e transcriptômicos estratificaram pacientes com TDM de controles saudáveis, com DEGs notavelmente interconectados em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs). Avaliando a probabilidade de desenvolver TDM com base na expressão gênica, NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3 emergiram como genes significativos. Uma análise de “*rede de doenças*” mapeou o contexto mais amplo desses genes, destacando seus papéis multifacetados na saúde humana e seu potencial como nós na complexa rede de fatores genéticos que contribuem para TDM e outros distúrbios. Este trabalho fornece insights sobre a fisiopatologia da TDM e oferece uma base para futuras pesquisas sobre o desenvolvimento de biomarcadores e direcionamento terapêutico, com base nas vias neuroimunológicas em distúrbios psiquiátricos.

Palavras-Chaves: Transtorno Depressivo Maior (TDM), análise integrativa de sistemas, transcriptômica, genômica, neuroimunologia.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a complex psychiatric condition. Genomic and transcriptomic data of different brain and immune cells have been explored to understand this disorder's pathophysiology. However, a comprehensive analysis of genomic and transcriptomic data via an integrative systems neuroimmunology approach remains to be performed. This study integrates data from multiple sources, including eligible GWAS meta-analyses identified using PubMed and transcriptomic datasets from the Gene Expression Omnibus (GEO) repository. After differential expression and enrichment analyses, we found clusters enriched by interconnected immune- and nervous-system-related differentially expressed genes (DEGs) from blood and the anterior cingulate cortex samples. While different genes were dysregulated in different MDD cohorts, they often participate in similar biological pathways and processes, underscoring the complex and multifactorial nature of MDD. Furthermore, 31 shared genes between genomic and transcriptomic studies stratified MDD patients from healthy controls, remarkably interconnected DEGs in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Assessing the probability of developing MDD based on gene expression, NEGR1, PAX6, PPP6G, and SORCS3 emerged as significant genes. A diseaseome analysis mapped the broader disease context of these genes, highlighting their multifaceted roles in human health and their potential as nodes in the complex network of genetic factors contributing to MDD and other disorders. This work provides valuable insights into the pathophysiology of MDD and offers a foundation for future research on biomarker development and therapeutic targeting of neuroimmunological pathways in psychiatric disorders.

Keywords: Major Depressive Disorder (MDD), integrative systems analysis, transcriptomics, genomics, neuroimmunology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1.	Diversos transtornos mentais como ansiedade, depressão, transtornos alimentares e deficiência intelectual, em estimativas da Carga Global de Doenças.....	14
Figura 1-2.	O número de Anos Vividos com Incapacidade (YLDs) é específico para cada faixa etária, sem ser cumulativo entre diferentes idades.....	16
Figura 1-3.	Classificações das taxas de YLD e DALY para transtornos mentais por todas as idades e cinco grupos etários para ambos os sexos combinados, 2019.....	18
Figura 1-4.	DALYs globais por transtorno mental, sexo e idade, 2019.....	20
Figura 1-5.	Definição de Transtorno Depressivo Maior.	26
Figura 1-6.	Especificadores do transtorno depressivo maior.....	29
Figura 1-7.	Gerenciamento do TDM.....	31
Figura 1-8.	Os antidepressivos atuam em receptores pré e pós-sinápticos e transportadores de neurotransmissores, alterando a concentração de neurotransmissores na sinapse.	33
Figura 1-9.	O cérebro humano é um mosaico clonal.....	34
Figura 1-10.	Quadro conceitual para explorar as dinâmicas transcricionais do transtorno depressivo maior (TDM) no cérebro.....	36
Figura 1-11.	Abordagens bioinformáticas em múltiplas escalas para estudar a genômica e a transcriptômica da depressão.....	38
Figura 1-12.	Multiplicidade de vias moleculares e sistemas fisiológicos determina a saúde mental.....	40
Figura 1-13.	Níveis de Patogênese e Análise	42
Figura 1-14.	Relação entre os Níveis da Arquitetura da Doença e Diferentes Estágios de Análise.....	44
Figura 1-15.	Estabelecendo as Arquiteturas Funcional e Celular com Base em Descobertas Genéticas.....	45
Figura 1-16.	Visão Conceitual de uma Abordagem “de Baixo para Cima”.	47
Figura 1-17.	Por quê?.....	52
Figura 1-18.	Como?.....	54
Figura 1-19.	Onde? Onde no cérebro a informação imunológica é processada e regulada?	56

Figura 1-20.	Inflamação e o cérebro.....	58
Figura 1-21.	Tipos de células imunológicas profissionais no cérebro.....	60
Figura 1-22.	Estabelecimento de células mieloides do SNC no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).	61
Figura 1-23.	Comunicação entre o SNC e a medula óssea (BM).....	63
Figura 1-24.	Sinais do SNC e hematopoiese em resposta ao estresse, envelhecimento e doenças cardiovasculares (DCV).....	65
Figura 1-25.	Paciente com doença inflamatória.	67
Figura 4-1.	Caracterização de DEGs e processos biológicos comuns, em conjuntos de dados de transcriptoma de sangue e cérebro (córtex cingulado) de pacientes com TDM.	84
Figura 4-2.	Clusters de processos biológicos neuroimunológicos em conjuntos de dados de transcriptomas de sangue e cérebro (córtex cingulado) de pacientes com TDM.	86
Figura 4-3.	Genes associados à depressão em comum nos conjuntos de dados de genoma e transcriptoma.....	89
Figura 4-4.	Estratificação dos grupos TDM e controles e relações entre genes compartilhados nos estudos genômicos e transcriptômicos primários de TDM.	91
Figura 4-5.	Efeito relativo de genes neuroimunológicos no TDM.	93
Figura 4-6.	Probabilidade de desenvolver TDM com base na expressão dos genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3.	95
Figura 4-7.	Diseasome dos genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3.....	97
Figura 4-8.	Análise dos genes PAX6, NEGR1, PPP6C e SORCS3, seus SNPs, e associação com doenças e transtornos.	99
Figura 4-9.	Genes Diferencialmente Expressos com Sobreposição em Diversas Regiões do Sistema Nervoso Central (SNC) com Als, T.D. et al., Meta-análise de 2023.....	101
Figura 4-10.	Imunofenotipagem de Células Imunes em Camundongos Macho C57BL/6J Submetidos ao Estresse por Restrição Crônica (CRS). ..	104

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ACC	– Anterior Cingulate Córtex
AMY	– Amígdala
AnCg	– Córtex Cingulado Anterior
BPs	– Processos Biológicos
BTG3	– BTG Anti-Proliferation Factor 3
CB	– Cerebelo
CD200	– Antígeno Glicoproteína de Membrana OX-2
CD47	– Cluster da Diferenciação 47 / Proteína Associada à Integrina
CgG	– Giro do cíngulo
CGRP	– Peptídeo de 37 aminoácidos / splicing alternativo gene da calcitonina
CID	– Classificação Internacional de Doenças
COVID-19	– Infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2
DALYs	– Disability Adjusted Life Years
DEGs	– Genes Diferencialmente Expressos
DLPFC	– Córtex Pré-frontal Dorsolateral
DNA	– Ácido desoxirribonucleico
DSM	– Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EFA	– Análise Fatorial Exploratória
FDR	– False Discovery Rate (Taxa de Descobertas Falsas)
FUMA	– Functional Mapping and Annotation of Genome-Wide Association Studies
GBD	– Global Burden of Disease
GDA	– Associações Gene-Doenças
GEO	– Gene Expression Omnibus
GO	– Ontologia Gênica
GSLD	– Gibbs Sampler Lambda Dynamics
GWAS	– Genome-Wide Association Studies
HC	– Hipocampo

HEATMAP	– Mapa de Calor
HELP	– Proporção de Perda de Saúde
HPA	– Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IBGE	– Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFNs	– interferons
IgE	– Imunoglobulina E
ILCs	– Células Linfoides Inatas
MAGMA	– Multi-Marker Analysis of GenoMic Annotation
MANOVA	– Análise Multivariada de Variância
MMD	– Método de Munique do Desenvolvimento
NAcc	– Núcleo Accumbens
NIMH	– National Institute of Mental Health
OFC	– Córtex Orbitofrontal
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PBMC	– Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCA	– Análise de Componentes Principais
PNS	– Pesquisa Nacional de Saúde
RRA	– RobustRankAggreg
SEMA-7A	– Semaforina 7A
SNC	– Sistema Nervoso Central
snRNA-Seq	– Sequenciamento de Célula Única
TDM	– Transtorno Depressivo Maior
TH‘n’	– Células T helper tipo ‘n’
Treg	– Células T reguladoras
UMAP	– Uniform Manifold Approximation and Projection
YLDs	– Years Lived with Disability (anos vividos com incapacidade)
YLLs	– Years of Life Lost (anos de vida perdidos)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Saúde comunitária e o impacto dos Transtornos Mentais.....	14
1.2	Epidemiologia geral dos Transtornos Mentais.....	19
1.3	Epidemiologia da Depressão	21
1.4	Prevalência do Transtorno Depressivo Maior (TDM)	22
1.5	Fenótipo da Depressão	24
1.6	Subtipos da Depressão	28
1.7	Diagnóstico e Tratamento do TDM	29
1.8	Análise Molecular em TDM.....	34
1.9	Dos Processos Biológicos aos Biomarcadores do TDM.....	40
1.10	A Rede Neuroimune.....	50
	1.10.1 <i>Regulação neuronal do Sistema Imune.....</i>	<i>50</i>
	1.10.2 <i>Hematopoiese e Sistema Nervoso Central (SNC).....</i>	<i>61</i>
2	HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	73
2.1	Hipótese.....	73
2.2	Objetivo Principal.....	73
	2.2.1 <i>Objetivos Específicos.....</i>	<i>73</i>
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	74
3.1	Curadoria de Dados e análise da intercessão dos dados genômicos e transcriptômicos associados a depressão	74
	3.1.1 <i>Dados Genômicos.....</i>	<i>74</i>
	3.1.2 <i>Dados transcriptômicos</i>	<i>74</i>
	3.1.3 <i>Análise de expressão diferencial.....</i>	<i>75</i>
	3.1.4 <i>Análise de Enriquecimento Funcional.....</i>	<i>75</i>
	3.1.5 <i>Análise das redes genes-BPs</i>	<i>76</i>
	3.1.6 <i>Análise dos clusters neuroimunológicos</i>	<i>76</i>
	3.1.7 <i>Análise de Componentes Principais (PCA).....</i>	<i>77</i>
	3.1.8 <i>Análise de Correlação entre os DEGs</i>	<i>77</i>
	3.1.9 <i>Análise fatorial exploratória (EFA).....</i>	<i>77</i>
	3.1.10 <i>Efeito relativo da expressão gênica sobre a TDM.....</i>	<i>78</i>
	3.1.11 <i>Análise de False discovery rate (FDR)</i>	<i>78</i>
	3.1.12 <i>Regressão logística binomial.....</i>	<i>79</i>

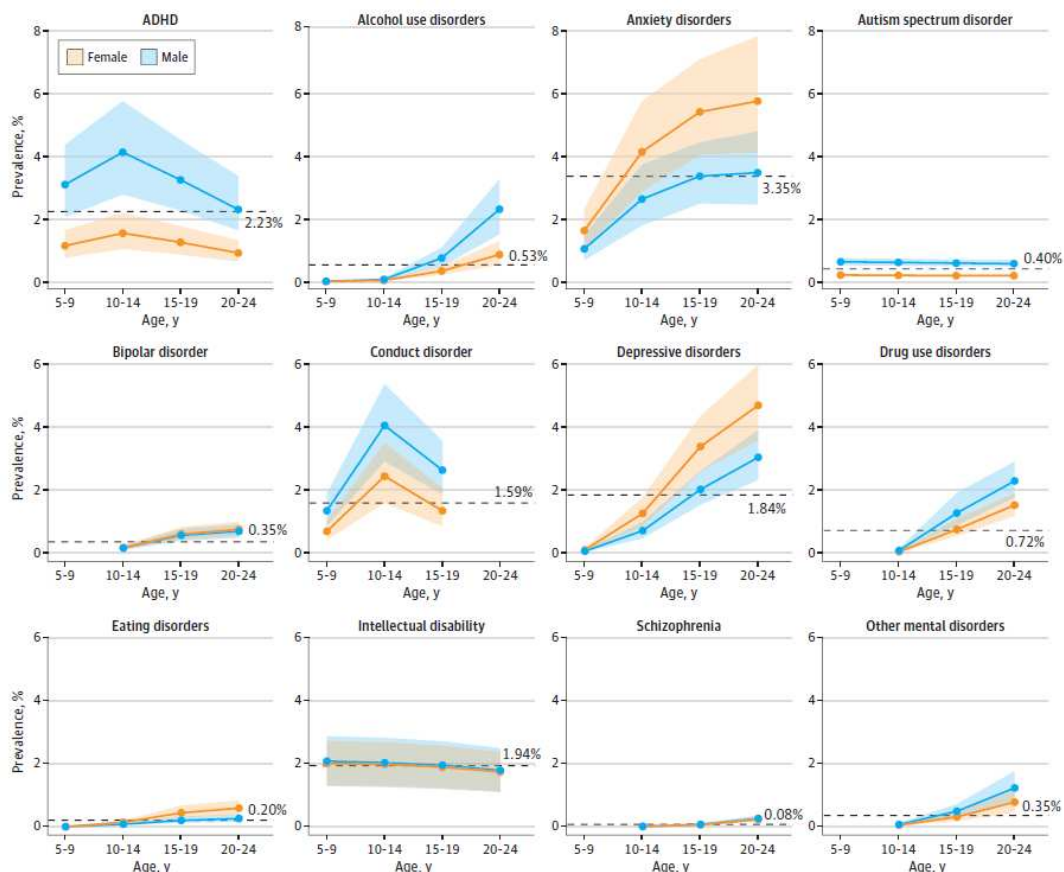
	3.1.13 Análise do Diseasoma	79
	3.1.14 Expressão do PAX6 induzida por estresse	80
	3.1.14.1 Camundongos.....	80
	3.1.14.2 Modelo de Estresse por Restrição Crônica (CRS).....	80
	3.1.14.3 Coleta de sangue	80
	3.1.14.4 Análise por citometria de fluxo	81
4	RESULTADOS	83
4.1	A presença de aglomerados de processos biológicos neuroimunológicos em transcriptomas de TDM	83
4.2	Genes sobrepostos associados à depressão em conjuntos de dados de genoma e transcriptoma.....	87
4.3	Genes neuroimunológicos interconectados compartilhados em estudos genômicos e transcriptômicos estratificam pacientes com TDM de controles saudáveis	90
4.4	Probabilidade de desenvolver TDM com base na expressão gênica.....	92
4.5	Diseasoma dos genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3	96
4.6	Expressão diferencial consistente de PAX6 no sangue e na amígdala em TDM.....	100
4.7	Efeitos Imunomodulatórios do Estresse por Restrição Crônica na Expressão de PAX6 e nas Populações de Células Imunes em Camundongos.....	102
5	DISCUSSÃO	105
6	CONCLUSÃO.....	111
	REFERÊNCIAS.....	113
	APÊNDICE A – MANUSCRITOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO	136

1 INTRODUÇÃO

1.1 Saúde comunitária e o impacto dos Transtornos Mentais.

Os transtornos mentais são caracterizados por perturbações clinicamente significativas na cognição, na regulação emocional e no comportamento de um indivíduo. Desde a publicação dos primeiros resultados do estudo *Global Burden of Disease* (GBD) no início da década de 1990 (Figura 1-1), evidências têm se acumulado indicando que os transtornos mentais constituem uma das principais causas de carga de doença em todo o mundo (KIELING et al., 2011).

Figura 1-1. Diversos transtornos mentais como ansiedade, depressão, transtornos alimentares e deficiência intelectual, em estimativas da Carga Global de Doenças.



Alguns transtornos, como esquizofrenia e transtorno bipolar, não foram modelados antes dos 10 anos de idade, e o TDAH não tem incidência considerada a partir dos 12 anos. Os dados incluem prevalências médias para crianças e jovens de ambos os sexos, com intervalos de incerteza de 95%.

Fonte: KIELING; BUCHWEITZ; CAYE; et al., 2024, p.350.

Diversos métodos foram aprimorados ao longo dos anos para medir o impacto dos transtornos mentais na sociedade. Os métodos desenvolvidos pelo projeto GBD medem a carga total de doenças por meio de um indicador chamado *Disability Adjusted Life Years* (DALYs). Esse indicador combina o impacto de transtornos fatais, que contribuem diretamente para a mortalidade prematura, com transtornos não fatais, que resultam em incapacidades ao viver com alguma condição de saúde (VOS et al., 2020).

Os DALYs somam os anos de vida perdidos (*Years of Life Lost* – YLLs) e os anos vividos com incapacidade (*Years Lived with Disability* – YLDs). Para os YLLs, que estão relacionados à mortalidade, calcula-se a diferença entre a idade ao morrer e a expectativa de vida ideal. Por exemplo, se uma pessoa morre devido a transtorno de uso de álcool aos 65 anos, com uma expectativa de vida ideal de 85 anos, então são alocados 20 anos de vida perdidos ao transtorno de uso de álcool.

Transtornos que resultam em incapacidades não fatais também são incluídos no cálculo total dos DALYs. Para calcular essa carga de saúde, é necessário saber duas coisas: o quão incapacitante é a condição e por quanto tempo ela durou. O conceito de pesos de incapacidade varia de 0 a 1. Alguns transtornos não interferem significativamente na vida diária e têm um peso de incapacidade baixo, como a infecção respiratória inferior (0,05). Outros transtornos têm um impacto profundo na vida diária, como a quadriplegia (0,68) (MURRAY et al., 2020).

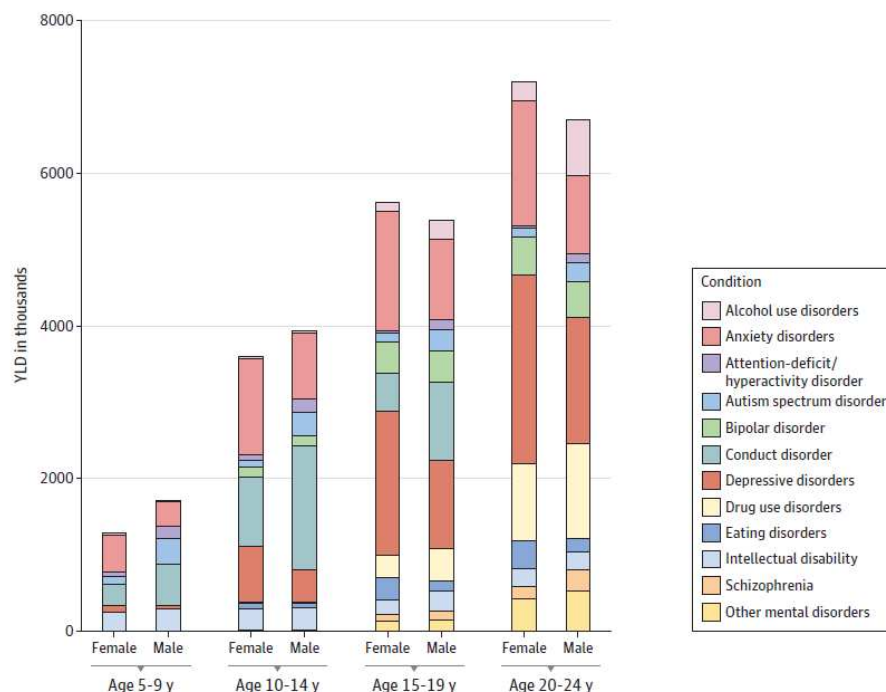
A duração do transtorno também é crucial, pois alguns duram poucas semanas, enquanto outros podem persistir por anos. Combinando os pesos de incapacidade e a duração, calculam-se os anos vividos com incapacidade (YLDs). Por exemplo, uma pessoa com depressão, com um peso de incapacidade de 0,4, que desenvolveu a condição aos 25 anos e se recuperou aos 29, tem uma duração de quatro anos. Multiplicando o peso pela duração, temos 1,6 anos vividos com incapacidade devido à depressão.

Ao combinar os transtornos fatais e não fatais, medidos em unidades de anos, podemos calcular os DALYs. Retomando o exemplo do transtorno de uso de álcool, se uma pessoa diagnosticada aos 30 anos morreu aos 65, ela viveu 35 anos com o transtorno. Se o peso de incapacidade for 0,18, os anos vividos com incapacidade são

6,3. Somando esses aos 20 anos de vida perdidos, obtemos 26,3 DALYs associados ao transtorno de uso de álcool.

Baseados em registros de saúde dinamarqueses, foi possível calcular os anos vividos com incapacidade associados a transtornos mentais ao longo do tempo (Figura 1-2). Descobriu-se que a esquizofrenia representa a maior parte dos YLDs. Mostrou-se também como os transtornos mentais contribuem para os YLDs ao longo da vida, começando na infância e atingindo o pico aos 30 anos, diminuindo posteriormente (SANTOMAURO et al., 2021).

Figura 1-2. O número de Anos Vividos com Incapacidade (YLDs) é específico para cada faixa etária, sem ser cumulativo entre diferentes idades.



A estimativa inclui transtornos de ansiedade, depressão, transtornos alimentares, deficiência intelectual e outros transtornos mentais. Alguns dados, como os relativos à esquizofrenia e transtorno bipolar, não foram modelados antes dos 10 anos. Para o TDAH, nenhuma incidência é considerada após os 12 anos de idade.

Fonte: KIELING; BUCHWEITZ; CAYE; et al., 2024, p.352.

Considerando-se que a comorbidade, a coexistência de múltiplos transtornos, é muito comum quando se trata de transtornos mentais, desenvolveu-se uma nova medida, a Proporção de Perda de Saúde (HELP), para mostrar como a comorbidade influencia os YLDs. A HELP (Figura 1-3) indica a perda de saúde média para indivíduos com um determinado transtorno mental. Por exemplo, indivíduos com

esquizofrenia apresentam uma HELP de aproximadamente 75%, enquanto para o transtorno de uso de cannabis a HELP é de 40% (ARGOTE et al., 2023).

Essa pesquisa revela que pessoas com um tipo de transtorno mental têm maior probabilidade de desenvolver outros tipos. Por exemplo, aqueles com transtornos do humor têm dez vezes mais chances de desenvolver transtornos de ansiedade. Mediu-se também o risco absoluto, constatando que cerca de um terço dos indivíduos com depressão desenvolverá transtornos de ansiedade em 15 anos (KESSLER et al., 2001).

Figura 1-3. Classificações das taxas de YLD e DALY para transtornos mentais por todas as idades e cinco grupos etários para ambos os sexos combinados, 2019.

YLDs					
All ages	0-14 years	15-24 years	25-49 years	50-69 years	≥70 years
2 Depressive disorders	5 Conduct disorder	2 Depressive disorders	3 Depressive disorders	5 Depressive disorders	11 Depressive disorders
8 Anxiety disorders	8 Anxiety disorders	4 Anxiety disorders	6 Anxiety disorders	16 Anxiety disorders	19 Anxiety disorders
20 Schizophrenia	18 Idiopathic developmental intellectual disability	12 Bipolar disorder	9 Schizophrenia	19 Schizophrenia	27 Other mental disorders
27 Other mental disorders	23 Autism spectrum disorders	13 Conduct disorder	19 Other mental disorders	22 Other mental disorders	36 Schizophrenia
28 Bipolar disorder	24 Depressive disorders	22 Schizophrenia	20 Bipolar disorder	27 Bipolar disorder	45 Bipolar disorder
38 Conduct disorder	39 ADHD	28 Eating disorders	36 Eating disorders	52 Autism spectrum disorders	63 Autism spectrum disorders
43 Idiopathic developmental intellectual disability	54 Bipolar disorder	30 Idiopathic developmental intellectual disability	42 Autism spectrum disorders	64 Idiopathic developmental intellectual disability	87 Idiopathic developmental intellectual disability
46 Autism spectrum disorders	65 Eating disorders	32 Autism spectrum disorders	44 Idiopathic developmental intellectual disability	133 ADHD	152 ADHD
55 Eating disorders	92 Schizophrenia	36 Other mental disorders	86 ADHD	NA Eating disorders	NA Eating disorders
84 ADHD	94 Other mental disorders	60 ADHD	NA Conduct disorder	NA Conduct disorder	NA Conduct disorder

DALYs					
All ages	0-14 years	15-24 years	25-49 years	50-69 years	≥70 years
13 Depressive disorders	22 Conduct disorder	4 Depressive disorders	6 Depressive disorders	13 Depressive disorders	28 Depressive disorders
24 Anxiety disorders	25 Anxiety disorders	7 Anxiety disorders	15 Anxiety disorders	33 Anxiety disorders	43 Anxiety disorders
42 Schizophrenia	49 Idiopathic developmental intellectual disability	32 Bipolar disorder	22 Schizophrenia	41 Schizophrenia	66 Other mental disorders
64 Other mental disorders	56 Autism spectrum disorders	34 Conduct disorder	36 Other mental disorders	55 Other mental disorders	82 Schizophrenia
67 Bipolar disorder	57 Depressive disorders	42 Schizophrenia	39 Bipolar disorder	62 Bipolar disorder	94 Bipolar disorder
84 Conduct disorder	84 ADHD	51 Eating disorders	65 Eating disorders	104 Autism spectrum disorders	120 Autism spectrum disorders
90 Idiopathic developmental intellectual disability	98 Bipolar disorder	54 Idiopathic developmental intellectual disability	73 Autism spectrum disorders	122 Idiopathic developmental intellectual disability	132 Idiopathic developmental intellectual disability
92 Autism spectrum disorders	105 Eating disorders	56 Autism spectrum disorders	77 Idiopathic developmental intellectual disability	154 ADHD	159 ADHD
110 Eating disorders	125 Schizophrenia	59 Other mental disorders	135 ADHD	NA Eating disorders	NA Eating disorders
145 ADHD	127 Other mental disorders	87 ADHD	NA Conduct disorder	NA Conduct disorder	NA Conduct disorder

Os transtornos mentais foram classificados entre todas as causas de Nível 3 no Estudo da Carga Global de Doenças, Lesões e Fatores de Risco. Os transtornos estão ordenados da classificação mais alta para a mais baixa no grupo de todas as idades. Cada cor representa um transtorno mental diferente. As células cinzas marcadas como NA indicam transtornos para os quais a carga não foi estimada dentro do grupo etário. ADHD = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. DALYs = anos de vida ajustados por incapacidade. YLDs = anos vividos com incapacidade.

Fonte: GBD 2019..., 2022, p.146.

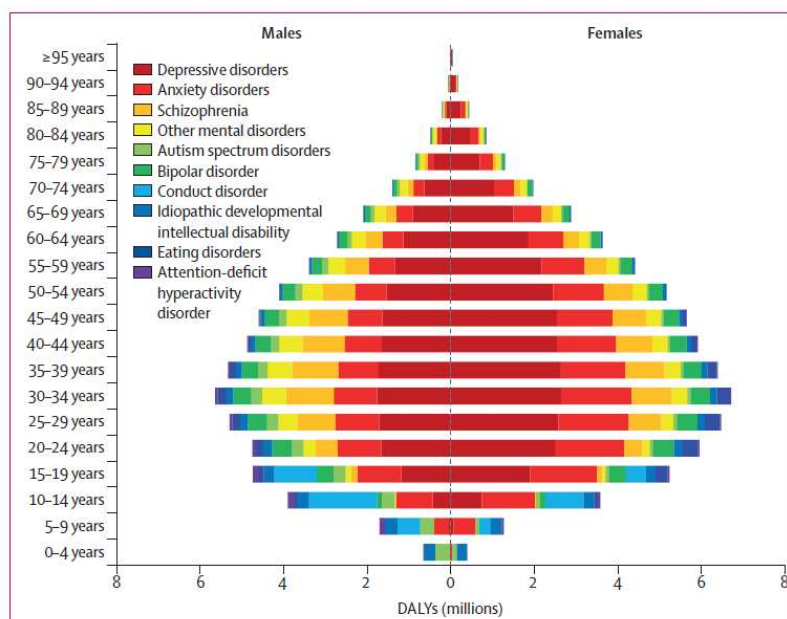
Além dos transtornos mentais, investigou-se a associação com outras condições médicas. Por exemplo, mulheres com transtornos de ansiedade têm 50% mais chances de desenvolver doenças cardíacas ou derrames. Homens com transtornos de uso de substâncias têm 400% mais chances de desenvolver condições hepáticas ou gastrointestinais (STEIN et al., 2014)

Estudou-se ainda o impacto econômico dos transtornos mentais. Pessoas com esses transtornos têm, em média, custos adicionais de €4.200 por ano em cuidados de saúde e ganham €19.000 a menos anualmente. No total, para a Dinamarca, os custos adicionais de saúde são de €1,2 bilhões por ano, e a perda de renda anual é de €5 bilhões (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD), 2021).

1.2 Epidemiologia geral dos Transtornos Mentais.

Em 2020, os transtornos mentais e os transtornos por uso de substâncias representaram 14,6% da incapacidade global, sendo o segundo maior grupo em termos de carga de doenças (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2021). Transtornos mentais estão entre as dez principais causas globais de perda de saúde, estando a ansiedade e a depressão entre os mais prevalentes, em todas as regiões e faixas etárias (*Institute for Health Metrics and Evaluation*, 2021). Estimativas indicam que um em cada três indivíduos desenvolverá um transtorno mental ao longo da vida (CHRISTENSEN et al., 2020), conforme fica demonstrado no gráfico apresentado na Figura 1-4.

Figura 1-4. DALYs globais por transtorno mental, sexo e idade, 2019.



DALYs = anos de vida ajustados por incapacidade (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022). *Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019. Global Burden of Disease Study 2019. The lancet. Psychiatry*, 9(2), 137–150).

Fonte: GBD 2019..., 2022, p.145.

Estudos epidemiológicos indicam que indivíduos com um tipo de transtorno mental apresentam um risco aumentado de desenvolver subsequentemente outros tipos de transtornos mentais (MCGRATH et al., 2020). Embora muitos transtornos mentais respondam bem ao tratamento, a presença de um transtorno mental pode resultar em uma carga significativa para o indivíduo, não apenas pela perda de saúde, mas também pelo estigma e marginalização frequentemente associados a esses transtornos.

Muitos transtornos mentais têm início na primeira e segunda décadas de vida, ao contrário da maioria dos outros transtornos não transmissíveis, como doenças respiratórias, cardiovasculares e câncer, que tipicamente começam na idade adulta avançada (KAHN et al., 2015). Está bem estabelecido que indivíduos com transtornos mentais têm um risco aumentado de mortalidade, não apenas por suicídio, mas também por outras doenças como doença isquêmica do coração, câncer e diabetes, ou por lesões. No entanto, isso não é bem capturado nas estimativas do GBD, onde mortes e carga fatal só podem ser estimadas para transtornos alimentares. Nessas

estimativas, as mortes são atribuídas diretamente a essas causas específicas em vez do transtorno mental subjacente, o que subestima a real carga desses transtornos (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2024).

Quando há evidências suficientes, é possível utilizar a avaliação comparativa de risco – um método empregado na análise do GBD sobre a carga de fatores de risco – para estimar a contribuição dos transtornos mentais para a mortalidade prematura. Por exemplo, em um estudo realizado após o GBD 2010, constatou-se que a inclusão da carga de suicídio decorrente de transtornos mentais e de uso de substâncias teria elevado a classificação global desses transtornos de quinta para terceira principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) globalmente (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2024).

1.3 Epidemiologia da Depressão

No ano de 2019, 12% da população mundial experimentou transtornos mentais. Em 2020, devido à pandemia de COVID-19, 28% mais pessoas enfrentaram transtornos de ansiedade e depressão em comparação com 2019.

Estima-se que 71% do ônus global dos transtornos de ansiedade poderia ter sido evitado se o acesso a um tratamento ideal fosse disponibilizado. Em 2019, 15% do total de anos vividos com deficiência (YLDs) no mundo foram atribuídos aos transtornos mentais (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2024).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 1 em cada 8 pessoas – ou 970 milhões de pessoas em todo o mundo – vivem com algum tipo de transtorno mental, sendo a ansiedade e a depressão os mais comuns (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a).

Nos últimos anos, houve um significativo incremento da incidência de depressão. Em 2020, o número de pessoas vivendo com a doença aumentou significativamente por causa da pandemia de COVID-19. As estimativas iniciais mostram um aumento de 28% em apenas um ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b).

Ainda de acordo com a OMS, a depressão situa-se em 4º lugar entre as principais causas de carga de doenças, respondendo por 4,4% dessa carga, e a

expectativa é de aumento dessa carga global até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a, 2022b).

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019, apontou que 10,2% das pessoas com 18 anos ou mais receberam o diagnóstico de depressão. O índice foi maior do que o encontrado em 2013 na mesma pesquisa, que foi de 7,6%. De acordo com a PNS, os números de 2019 representam 16,3 milhões de pessoas, com maior prevalência na área urbana (10,7%) do que na área rural (7,6%) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

1.4 Prevalência do Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Embora a prevalência de 12 meses do Transtorno Depressivo Maior (TDM) sofra variações globais, nos Estados Unidos é de aproximadamente 8,3%, de acordo com dados mais recentes. Este número representa cerca de 21 milhões de adultos que experimentam pelo menos um episódio depressivo grave por ano. A prevalência é maior entre mulheres (10,3%) em comparação aos homens (6,2%) e é especialmente elevada entre jovens adultos de 18 a 25 anos, atingindo 18,6%, segundo dados do *National Institute of Mental Health* (NIMH) (FISCHER et al., 2023).

A prevalência ao longo da vida para TDM também aumentou, com estimativas indicando que aproximadamente 20,6% dos americanos podem experimentar um episódio depressivo em algum momento de suas vidas (NIMH). Estes dados sugerem que quase um em cada cinco indivíduos enfrentará depressão em algum momento da vida, destacando a importância do reconhecimento e tratamento adequado.

Em ambientes de atenção primária, a prevalência da depressão é significativa, com cerca de um em cada dez pacientes apresentando sintomas depressivos. Em contextos de atenção secundária, esta prevalência é ainda maior, refletindo a complexidade e a gravidade dos casos tratados nesses ambientes.

Globalmente, a prevalência do TDM em países de alta renda é de 5,5%, enquanto em países de baixa e média renda é de 5,9%, indicando que a depressão não é exclusivamente um produto de estilos de vida modernos ou pobreza, mas sim uma condição influenciada por uma combinação de fatores genômicos, biológicos e psicossociais (FISCHER et al., 2023).

O início do primeiro episódio de depressão geralmente ocorre entre a adolescência média e meados dos 40 anos, sendo que quase 40% das pessoas experimentam o primeiro episódio antes dos 20 anos, com uma idade média de início em torno dos 25 anos. Ao longo da vida, a depressão é quase duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. Em ambos os gêneros, há um pico na prevalência durante as segunda e terceira décadas de vida, seguido de um pico mais modesto nas quinta e sexta décadas (FISCHER et al., 2023).

As diferenças de prevalência entre homens e mulheres, frequentemente chamadas de “gap de gênero na depressão”, são atribuídas a fatores biológicos e psicológicos, além de influências ambientais em níveis micro e macro (NIMH).

A prevalência de 12 meses do TDM, no Brasil, varia conforme os estudos, mas dados recentes indicam taxa significativa de prevalência. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, aproximadamente 10,4% da população brasileira adulta relatou ter recebido diagnóstico de depressão em algum momento da vida (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]; DE ALBUQUERQUE BRITO et al., 2022). Este dado revela a seriedade da questão, colocando o Brasil como um dos países com maior prevalência de depressão na América Latina e o segundo nas Américas (FRAN MARTINS MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A prevalência ao longo da vida para TDM é estimada em torno de 15,5%, com uma taxa maior entre as mulheres (20%) em comparação aos homens (12%) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]; DE ALBUQUERQUE BRITO et al., 2022). Esses números indicam que quase uma em cada cinco pessoas no Brasil pode enfrentar um episódio depressivo em algum momento de sua vida, evidenciando a necessidade de estratégias eficazes de prevenção e tratamento.

A prevalência da depressão na atenção primária de saúde é de 10,4%, refletindo a importância de identificar e tratar a condição nesse nível de cuidado. No entanto, essa prevalência aumenta significativamente em contextos de atenção secundária e terciária devido à complexidade dos casos tratados nesses ambientes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]; DE ALBUQUERQUE BRITO et al., 2022).

A PNS de 2019 mostrou que a prevalência da depressão varia com fatores sociodemográficos. Mulheres, pessoas com menor nível de escolaridade, residentes em áreas urbanas e indivíduos com comorbidades crônicas têm maiores taxas de depressão (DE ALBUQUERQUE BRITO et al., 2022). Essas descobertas sublinham

a necessidade de políticas públicas direcionadas e intervenções específicas para grupos de risco.

1.5 Fenótipo da Depressão

O início da depressão, geralmente, apresenta-se de maneira gradual, embora possa ocorrer de forma abrupta em certos casos, e o curso da doença ao longo da vida pode variar consideravelmente. A maioria dos pacientes experimenta curso episódico da doença, com períodos de bem-estar intercalados com episódios depressivos agudos. No entanto, devido à natureza imprevisível do TDM, a duração dos episódios, a frequência ao longo da vida e o padrão de recorrência são variáveis (MONROE; HARKNESS, 2022; ROST; BINDER; BRÜCKL, 2023).

O TDM é uma doença recorrente ao longo da vida, tornando o termo “recuperação” um tanto inadequado. Na prática clínica, “recuperação” refere-se à ausência de sintomas e ao retorno ao funcionamento usual após um episódio depressivo maior (KESSLER et al., 2003). Com tratamento adequado, os episódios de depressão geralmente duram entre 3 a 6 meses, com a maioria dos pacientes recuperando-se dentro de 12 meses. No entanto, a estabilidade da recuperação a longo prazo é mais frequente em ambientes comunitários e entre pacientes atendidos por médicos gerais do que em contextos hospitalares (DOWRICK et al., 2011).

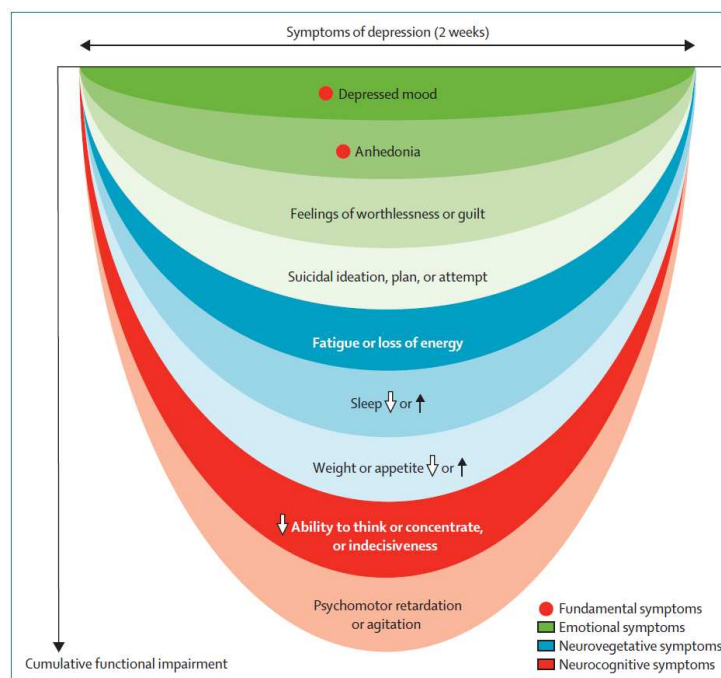
Em um período de 2 a 6 anos, a taxa de recuperação diminui significativamente, caindo para aproximadamente 60% em 2 anos, 40% em 4 anos e 30% em 6 anos. A comorbidade com ansiedade desempenha um papel crucial na limitação da recuperação (BRUCE et al., 2005). A probabilidade de recorrência do TDM é alta e aumenta com cada episódio adicional, com cerca de 80% dos pacientes experimentando pelo menos um episódio subsequente ao longo da vida. Além disso, a probabilidade de recorrência e o prognóstico desfavorável aumentam com a idade mais avançada ao início da doença (WILSON et al., 2015).

Embora mais da metade dos indivíduos afetados por um episódio TDM se recuperem dentro de 6 meses, e quase três quartos dentro de um ano, uma proporção substancial (até 27%) não se recupera, evoluindo para o quadro de depressão crônica. Este desfecho depende das características basais dos pacientes e do ambiente de tratamento (CUI et al., 2024; NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (NIMH),

2023). Os dois principais sistemas classificatórios diagnósticos, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e a Classificação Internacional de Doenças (CID), baseiam-se na identificação de diversos sintomas-chave. Nenhum destes sintomas é patognomônico da depressão, sendo também presentes em outras doenças psiquiátricas e médicas. A definição da depressão como um transtorno depende de sintomas que formam uma síndrome e causam prejuízo funcional.

Conforme demonstrado na Figura 1-5, alguns sintomas são mais específicos do transtorno depressivo, como anedonia (diminuição da capacidade de sentir prazer), variação diurna (sintomas de depressão mais intensos em certos períodos do dia) e culpa intensificada por estar doente. Outros sintomas, como os neurovegetativos (fadiga, perda de apetite ou peso, e insônia), são comuns em diversas doenças médicas (MALHI et al., 2014).

Figura 1-5. Definição de Transtorno Depressivo Maior.



O transtorno depressivo maior, segundo o DSM-5, é diagnosticado quando um indivíduo apresenta cinco ou mais sintomas quase diariamente durante um período de duas semanas, incluindo pelo menos um sintoma fundamental. Esses sintomas, que geralmente causam comprometimento funcional, podem ser agrupados em domínios emocionais, neurovegetativos e neurocognitivos. Alterações no sono, peso e apetite são comuns, podendo diminuir ou aumentar. A presença de ideação suicida, planos ou tentativas deve ser registrada sempre que houver suspeita de depressão. A gravidade e o número de sintomas aumentam a probabilidade de comprometimento funcional.

Fonte: MALHI; MANN, 2018, p.2.

O DSM e a CID são amplamente utilizados para diagnosticar transtorno depressivo maior em ambientes hospitalares, ambulatoriais e comunitários, sendo o DSM predominante em pesquisas. Além das listas de verificação do DSM e da CID, a gravidade da depressão maior pode ser quantificada com escalas de avaliação. Ferramentas de triagem foram desenvolvidas para ajudar a identificar a depressão em vários contextos clínicos, algumas baseadas em autorrelato, utilizáveis em salas de espera ou online (REYNOLDS; FRANK, 2016).

Entretanto, limitações na triagem devem ser consideradas, como a ausência de hierarquia entre os sintomas de diferentes domínios (emocional, cognitivo e neurovegetativo), não estando claro quais sintomas merecem prioridade ou maior peso. Na prática, essa ausência de priorização permite que diferentes apresentações clínicas possam ser qualificadas como síndromes depressivas de gravidade

aparentemente equivalente, embora a significância clínica possa variar marcadamente (MITCHELL; VAZE; RAO, 2009).

No DSM-5, os transtornos depressivos maiores são separados dos transtornos bipolares, com a distinção-chave de que sintomas maníacos ocorrem apenas nos transtornos bipolares (MALHI et al., 2018). O transtorno depressivo maior é caracterizado por episódios depressivos recorrentes, podendo ser diagnosticado após um único episódio de pelo menos duas semanas. Episódios prolongados podem indicar depressão crônica. Se os sintomas persistirem por ao menos dois anos sem remissão superior a dois meses, a condição é denominada transtorno depressivo persistente ou distímia.

É crucial distinguir o TDM da infelicidade ou tristeza comum. Para ser qualificado como depressão maior, o indivíduo deve apresentar cinco ou mais sintomas específicos quase diariamente durante duas semanas, com mudanças claras no funcionamento anterior. Para o diagnóstico, é necessário que humor deprimido ou anedonia estejam presentes (DSM). Sintomas depressivos insuficientes para uma síndrome são denominados subclínicos e podem indicar um episódio depressivo maior futuro.

Os sintomas de depressão podem ser agrupados em emocionais, neurovegetativos e cognitivos (MALHI et al., 2015), ocorrendo comumente em outros transtornos psiquiátricos e doenças médicas, dificultando a detecção da síndrome depressiva. Sintomas como diminuição da concentração e agitação psicomotora são similares aos da mania, sendo necessário considerar um transtorno bipolar emergente (FRITZ et al., 2017; GRANDE et al., 2016).

É igualmente importante assegurar que os sintomas depressivos não sejam explicados por outros diagnósticos psiquiátricos, doenças médicas ou efeitos colaterais de medicamentos. Ansiedade é comum no contexto da depressão, presente em quase dois terços dos indivíduos com transtorno depressivo maior (GOLDBERG; FAWCETT, 2012).

Os sintomas de ansiedade frequentemente precedem a depressão maior e, com a idade, tornam-se mais proeminentes nos episódios depressivos maiores, podendo manifestar-se como comorbidade ou característica predominante, denominada depressão ansiosa no DSM-5 (GASPERSZ et al., 2017).

Os sintomas depressivos sobrepõem-se consideravelmente aos do luto (LUNDORFF et al., 2017). Entretanto, se os sintomas persistirem além do período agudo de luto, deve-se considerar um diagnóstico de transtorno depressivo maior (MALHI et al., 2015). Alternativamente, o transtorno de adaptação deve ser considerado quando os sintomas não representam luto típico, mas surgem em resposta a um estressor identificável, produzindo angústia desproporcional com prejuízo funcional, sem atender aos critérios de um episódio depressivo maior.

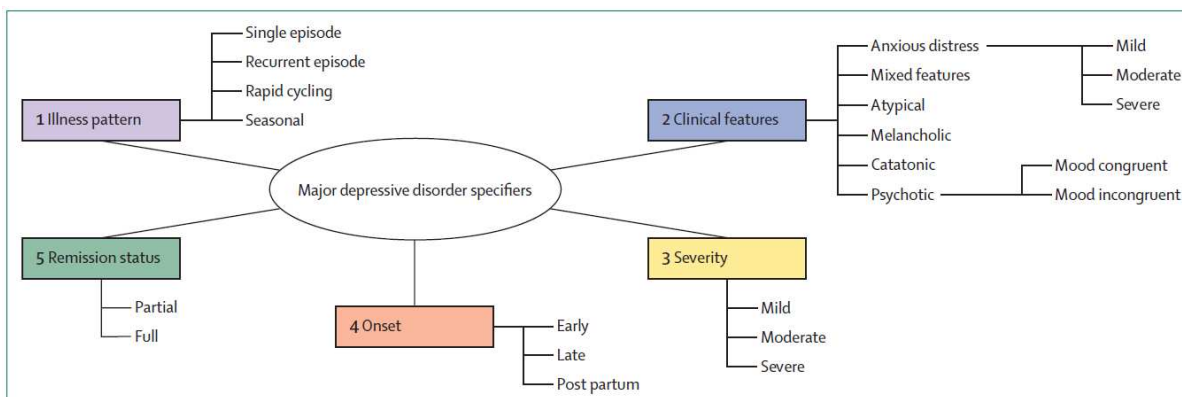
Este diagnóstico pode ocorrer com humor deprimido, ansiedade ou ambos (DSM). Estressores são comuns tanto no transtorno depressivo maior quanto no transtorno de adaptação, não sendo úteis para distingui-los. As principais diferenças são a gravidade e os critérios diagnósticos de um episódio depressivo maior.

1.6 Subtipos da Depressão

Na prática, é útil definir o caráter de cada episódio depressivo, especialmente o período atual ou mais recente da doença. Essa definição é alcançada por meio de especificadores – demonstrados na Figura 1-6 – que definem o padrão da doença, suas características clínicas (sinais e sintomas), gravidade, momento de início e se houve remissão (HASIN et al., 2018; MALHI et al., 2015, 2018).

Algumas características clínicas geram subtipos putativos de transtorno depressivo maior. Por exemplo, o especificador com características melancólicas – uma reatividade diminuída de afeto e humor, uma qualidade pervasiva e distinta de humor deprimido que é pior pela manhã, juntamente com anedonia, culpa e perturbação psicomotora – denota um subtipo melancólico. Essa subtipagem é, às vezes, útil e pode ter implicações potenciais para o tratamento (TAYLOR; FINK, 2008).

A melancolia é geralmente mais responsiva à farmacoterapia e à terapia eletroconvulsiva. Da mesma forma, o transtorno depressivo maior com características psicóticas (depressão psicótica) frequentemente responde melhor à terapia eletroconvulsiva, especialmente quando as características psicóticas são congruentes com o humor – apresentam temas depressivos relacionados à morte, perda, doença e punição (KELLER; SCHATZBERG; MAJ, 2007; PARKER et al., 2017).

Figura 1-6. Especificadores do transtorno depressivo maior.

Episódios de depressão maior podem ser descritos em maior profundidade por especificadores (conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5) que fornecem informações adicionais sobre o padrão da doença e suas características clínicas. Os especificadores também podem indicar a gravidade do episódio, quando ele surgiu (início) e se houve remissão (estado). Por exemplo, na prática clínica, um episódio típico de depressão pode ser descrito como uma recorrência de depressão de gravidade moderada, com características melancólicas e que apresentou remissão parcial em resposta ao tratamento inicial.

Fonte: MALHI; MANN, 2018, p.3.

Em alguns casos, junto com características psicóticas, os pacientes podem apresentar uma perturbação psicomotora acentuada (KAUFMANN et al., 2017) e outros sintomas que refletem catatonia (FINK, 2013). Esses subtipos de transtorno depressivo maior são incomuns e a maioria das apresentações de depressão na comunidade envolve sintomas de ansiedade (MÖLLER et al., 2016), descritos como angústia ansiosa (GOLDBERG, 2014).

Essas apresentações são menos responsivas aos antidepressivos, embora esses medicamentos sejam frequentemente usados para tratar transtornos de ansiedade, sugerindo que misturas de sintomas ansiosos e depressivos provavelmente refletem fatores psicológicos subjacentes adicionais, como aqueles relacionados à personalidade do indivíduo. Caracterizar a depressão dessa maneira é frequentemente útil, e o uso de especificadores para descrever episódios depressivos com mais detalhes é uma boa prática que deve ser rotineiramente adotada e mais amplamente difundida.

1.7 Diagnóstico e Tratamento do TDM

A heterogeneidade clínica e a multidimensionalidade do TDM tornam o diagnóstico clínico extremamente desafiador. Os sintomas comportamentais nem

sempre podem ser facilmente identificados. Por exemplo, pessoas clinicamente deprimidas podem apresentar quadros de apatia, enquanto outros podem ficar irritadiços ou muito agitados. A depressão clínica também pode levar alguém a dormir e/ou comer em excesso, ou quase eliminar estas atividades. Portanto, os sintomas observáveis da depressão podem, às vezes, ser mínimos, apesar de profunda turbulência interna (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Atualmente, o diagnóstico clínico é feito por meio da associação de sinais e sintomas a outros critérios. A principal ferramenta diagnóstica para o TDM é o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), publicado pela *American Psychiatric Association* (APA). Na sua quinta versão, publicada em 2014, o DSM traz critérios diagnósticos, que envolvem sinais e sintomas (como humor deprimido, perda de interesse ou prazer), prejuízo na funcionalidade social, profissional e pessoal e a ausência de outros transtornos e/ou condições fisiológicas que expliquem melhor os sintomas presentes no TDM (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). A partir do diagnóstico clínico, é possível estabelecer diferentes categorias de classificação, tais como leve, moderado ou grave, além de apresentar formas associadas, como características psicóticas e o curso do transtorno, se em remissão parcial, total ou não especificado. Estas categorias são divididas em episódio único e episódios recorrentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Embora existam diretrizes de classificação da doença, a falta de consenso em torno do diagnóstico ainda é um desafio que dificulta o manejo do paciente de forma personalizada (STRAWBRIDGE; YOUNG; CLEARE, 2017). Uma metanálise realizada por Mitchell e colaboradores (2009) avaliou 41 estudos clínicos examinados em um total de 50.371 pacientes.

Este estudo analisou quantitativamente as taxas de verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falso positivos e falso negativos no diagnóstico da depressão realizado por clínicos gerais na atenção primária. A sensibilidade alcançada foi de 47,3% (IC 95%, 41,7 a 53,0%), com variação entre 6,6 a 78,8%. A especificidade foi de 81,3% (84,5 a 87,3%), o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 42,0% e 85,8%, respectivamente.

Antes de iniciar qualquer intervenção, é necessário revisar fatores que possam agravar a depressão e considerar medidas gerais que possam melhorar o humor e tornar o manejo menos complicado, como exercício físico e a retirada de

medicamentos e substâncias conhecidas por exacerbar o quadro clínico. Há quatro categorias amplas de intervenções que podem ser usadas para tratar o TDM – intervenções psicossociais genéricas, intervenções baseadas na formulação de terapia psicológica, farmacoterapia e terapia eletroconvulsiva (Figura 1-7).

Figura 1-7. Gerenciamento do TDM.

Goal The main objective of treatment is the complete remission of depression with full functional recovery and the development of resilience											
General measures • Taper and cease any drugs that can potentially lower mood • Institute sleep hygiene and address substance misuse if relevant • Implement appropriate lifestyle changes (eg, smoking cessation, adopt regular exercise, and achieve a healthy diet)											
Interventions <table border="1"> <thead> <tr> <th style="color: red;">Generic</th><th colspan="3" style="color: blue;">Formulation-based</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Psychosocial • Psychoeducation - family, friends, and caregivers • Low intensity interventions (eg, internet-based education) • Formal support groups • Employment • Housing </td><td> Psychological therapy • Cognitive behavioural therapy • Interpersonal therapy • Acceptance and commitment therapy • Mindfulness-based cognitive therapy </td><td> Pharmacotherapy First line • SSRIs, NaSSAs, NDRIs, or SNRIs • Melatonin agonist, serotonin modulator Second line • Tricyclic antidepressants • MAOIs </td><td> Electroconvulsive therapy Unilateral • Right unilateral • Ultrabrief pulse-width unilateral Bilateral • Bitemporal • Bifrontal </td></tr> </tbody> </table>				Generic	Formulation-based			Psychosocial • Psychoeducation - family, friends, and caregivers • Low intensity interventions (eg, internet-based education) • Formal support groups • Employment • Housing	Psychological therapy • Cognitive behavioural therapy • Interpersonal therapy • Acceptance and commitment therapy • Mindfulness-based cognitive therapy	Pharmacotherapy First line • SSRIs, NaSSAs, NDRIs, or SNRIs • Melatonin agonist, serotonin modulator Second line • Tricyclic antidepressants • MAOIs	Electroconvulsive therapy Unilateral • Right unilateral • Ultrabrief pulse-width unilateral Bilateral • Bitemporal • Bifrontal
Generic	Formulation-based										
Psychosocial • Psychoeducation - family, friends, and caregivers • Low intensity interventions (eg, internet-based education) • Formal support groups • Employment • Housing	Psychological therapy • Cognitive behavioural therapy • Interpersonal therapy • Acceptance and commitment therapy • Mindfulness-based cognitive therapy	Pharmacotherapy First line • SSRIs, NaSSAs, NDRIs, or SNRIs • Melatonin agonist, serotonin modulator Second line • Tricyclic antidepressants • MAOIs	Electroconvulsive therapy Unilateral • Right unilateral • Ultrabrief pulse-width unilateral Bilateral • Bitemporal • Bifrontal								
Strategies • Combine pharmacotherapy and psychological therapy • Increase dose of antidepressant medication • Augment antidepressant medication with lithium or antipsychotic medication, or L-triiodothyronine • Combine antidepressants											
Gerenciamento do TDM. O manejo do transtorno depressivo maior deve começar com a revisão de fatores que possam piorar a condição e implementar medidas gerais, como exercícios físicos e retirada de substâncias que agravam a depressão. As intervenções incluem terapias psicossociais genéricas, terapias psicológicas específicas, farmacoterapia e terapia eletroconvulsiva. Quando os tratamentos são ineficazes ou parcialmente eficazes, estratégias combinando diferentes tipos de tratamento ou aprimorando tratamentos individuais podem ser adotadas.											

Fonte: MALHI; MANN, 2018, p.6.

Em resumo, o paciente pode ser submetido à farmacoterapia, psicoterapias, tratamentos somáticos e/ou mudanças no estilo de vida (Tabela 1); nesse último caso, com o aumento da prática de exercícios físicos e utilização de alguns suplementos

alimentares. Existem relatos de boas taxas de remissão em indivíduos que foram tratados apenas com terapia ou apenas com administração de medicamentos. Entretanto, pacientes que apresentam depressão moderada ou grave podem ter resultados melhores com a combinação de ambos os tipos de tratamento (SOLEIMANI; LAPIDUS; IOSIFESCU, 2011).

Tabela 1: Especificação dos diferentes tipos de terapia para pacientes que apresentam Transtorno Depressivo Maior (TDM).

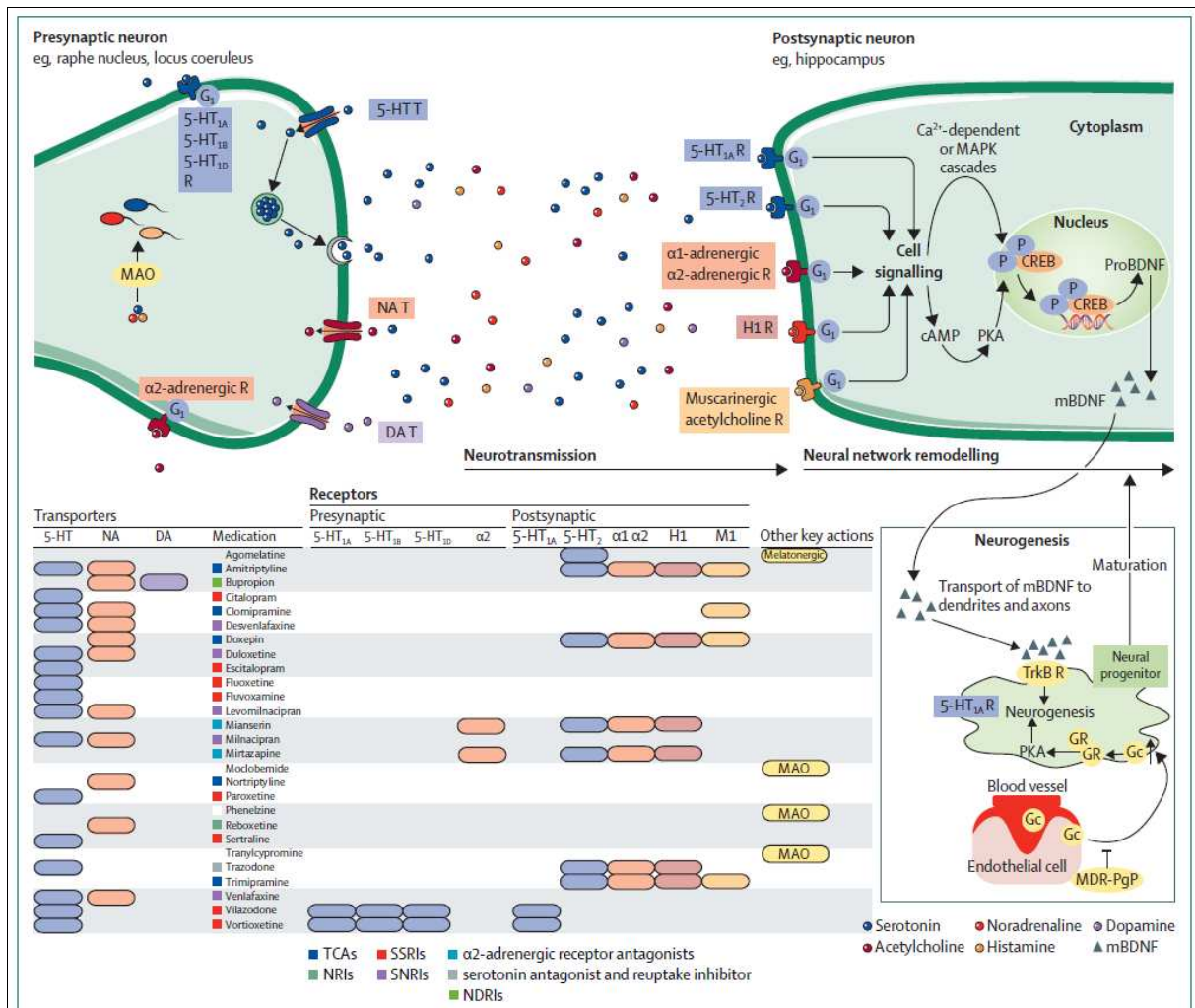
Farmacoterapia	(1) Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRSs) (2) Inibidores de Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSNs) (3) Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) (4) Inibidores de Monoamina Oxidase (IMAOs)
Psicoterapia	(1) Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) (2) Terapia Interpessoal (TIP) (3) Terapia Psicodinâmica (4) Terapia de Resolução de Problemas (5) Terapia Comportamental/Ativação Comportamental
Tratamentos Somáticos	(1) Terapia Eletroconvulsiva (2) Estimulação Magnética Transcraniana (3) Estimulação do Nervo Vago

Fonte: Elaborado pelos autores, a partir dos dados coletados de: CENTER FOR EFFECTIVE PRACTICE, 2019; FARAH et al., 2016; GELEBERG et al., 2010; SOLEIMANI et al., 2011

Em relação à farmacoterapia do TDM, é possível afirmar que todos os antidepressivos disponíveis agem em receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos, e nos transportadores de neurotransmissores. Consequentemente, a concentração de neurotransmissores na sinapse ou dentro do neurônio pré-sináptico é alterada. Essas mudanças levam à transdução de sinais e ao sinal secundário celular dentro do neurônio pós-sináptico, eventualmente impactando os processos de transcrição no núcleo que levam ao desenvolvimento de novas enzimas e proteínas. Em última análise, acredita-se que os antidepressivos remodelam redes neurais facilitando a neurogênese (Figura 1-8). A Tabela 1, acima, mostra as interações específicas dos receptores de várias moléculas antidepressivas e seus efeitos nos sistemas transportadores de monoaminas. Essas ações são usadas para agrupar

antidepressivos em classes, embora haja uma sobreposição considerável nas ações de diferentes medicamentos, e os processos subsequentes provavelmente tenham uma convergência.

Figura 1-8. Os antidepressivos atuam em receptores pré e pós-sinápticos e transportadores de neurotransmissores, alterando a concentração de neurotransmissores na sinapse.



Essas alterações provocam mudanças na sinalização celular e impactam processos de transcrição que resultam em novas enzimas e proteínas. Acredita-se que os antidepressivos promovam a remodelação das redes neurais facilitando a neurogênese. As interações específicas com receptores e transportadores de monoaminas ajudam a classificar os antidepressivos, apesar das sobreposições nas ações dos diferentes medicamentos.

5-HT = serotonina. R = receptor. T = transportador. NA = noradrenalina. HI = histamina. DA = dopamina. MAO = monoamina oxidase. mBDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro maduro. TCAs = antidepressivos tricíclicos. NDRIs = inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina. SSRIs = inibidores seletivos da recaptação de serotonina. SNRIs = inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Fonte: MALHI; MANN, 2018, p.8.

Tendo em vista a compreensão incompleta dos processos subjacentes ao TDM, é urgente o desenvolvimento de estudos que possam auxiliar na elucidação dos

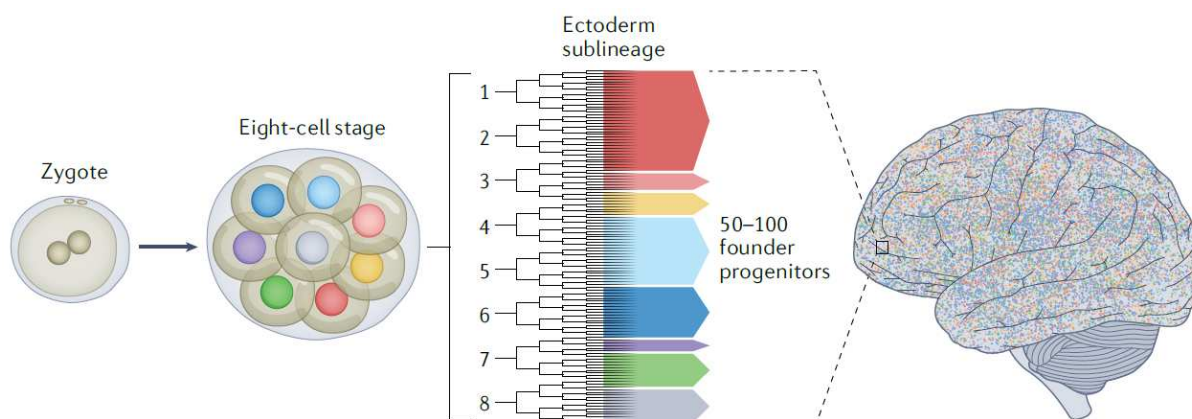
mecanismos relacionados à doença e na identificação de biomarcadores que permitam a sua correta classificação.

1.8 Análise Molecular em TDM

O mosaicismo genético no cérebro humano (Figura 1-9), caracterizado pela acumulação de mutações somáticas desde as primeiras divisões celulares pós-zigóticas até a idade adulta, revela uma complexa arquitetura clonal cerebral. Avanços em tecnologias de sequenciamento de próxima geração e de célula única têm permitido identificar como essas mutações contribuem tanto para a variabilidade celular normal quanto para diversas patologias neuropsiquiátricas (BIZZOTTO; WALSH, 2022).

No cérebro, diferentes clones celulares podem ser rastreados até as divisões iniciais do embrião. As mutações não patogênicas funcionam como “*códigos de barras*” naturais, permitindo a reconstrução de linhagens celulares no cérebro, enquanto mutações patogênicas que ocorrem durante o desenvolvimento contribuem para condições como malformações corticais.

Figura 1-9. O cérebro humano é um mosaico clonal.



Após a fertilização, o zigoto se divide até alcançar o estágio de oito células. Sublinhagens derivadas desses primeiros oito progenitores do embrião humano se diferenciam em ectoderma e, posteriormente, contribuem assimetricamente para o cérebro, com algumas linhagens contribuindo mais (por exemplo, clone vermelho) e outras contribuindo muito menos (por exemplo, clones amarelo e rosa). Essa contribuição desigual pode ser devido a gargalos de seleção clonal estocástica durante o desenvolvimento e/ou a diferentes taxas de proliferação entre os clones. O ectoderma posteriormente gera 50 a 100 progenitores fundadores do prosencéfalo. O córtex cerebral adulto humano é um mosaico de clones rastreáveis até o estágio de oito células, com um patch cortical contendo neurônios entrelaçados de diferentes origens clonais rastreáveis até o estágio de oito células (Bizzotto, S., & Walsh, C. A. (2022). *Genetic mosaicism in the human brain. From lineage tracing to neuropsychiatric disorders. Nature Reviews Neuroscience*, 23(5), 275–286).

Fonte: BIZZOTTO; WALSH, 2022.

O impacto das mutações somáticas varia de acordo com o momento em que ocorrem durante o desenvolvimento. Mutações precoces podem afetar grandes populações de células, influenciando a estrutura cerebral de forma mais abrangente, enquanto mutações que surgem mais tarde tendem a ser limitadas a grupos menores de células, uma diferenciação essencial para entender a origem de várias condições neurológicas e psiquiátricas.

Além de oferecer insights sobre o desenvolvimento cerebral normal, o estudo do mosaicismo genético redefine a compreensão de doenças do neurodesenvolvimento. Mutações associadas ao caminho do mTOR, por exemplo, estão ligadas a malformações corticais focais, e mutações em regiões promotoras ativas no cérebro podem aumentar o risco de autismo.

A descoberta do mosaicismo genético no cérebro pode ter implicações significativas para o entendimento da depressão, especialmente considerando o papel das mutações somáticas e a variabilidade celular no desenvolvimento e na função cerebral. Embora o artigo de Bizzotto e Walsh (2022) se concentre principalmente em distúrbios do neurodesenvolvimento como malformações corticais e autismo, os princípios discutidos podem ser aplicados ao estudo de outras condições psiquiátricas, incluindo a depressão.

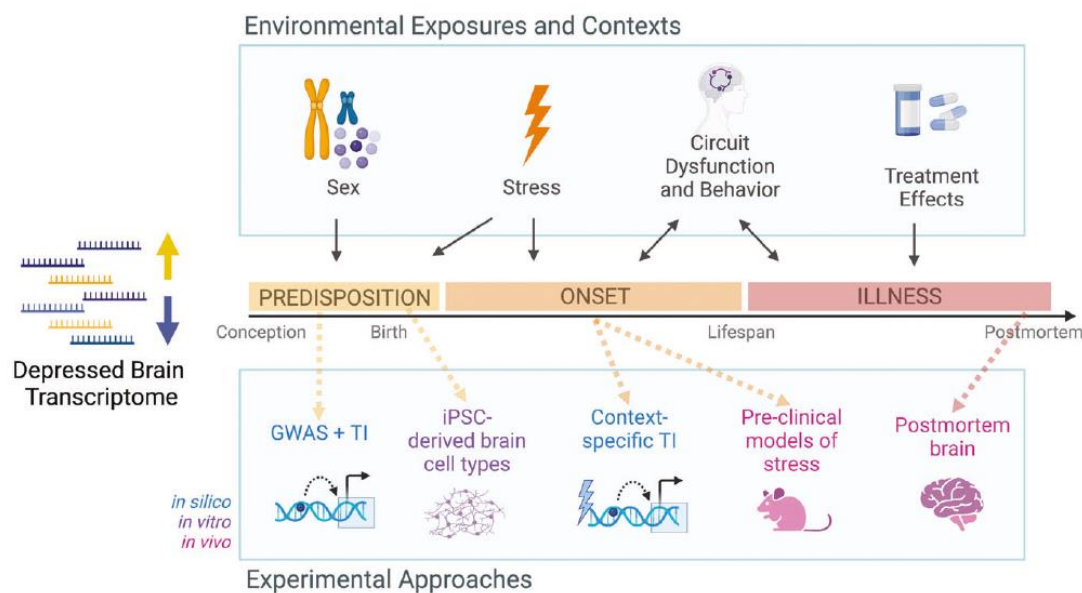
A depressão é uma condição complexa e multifatorial, com fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos contribuindo para sua manifestação. O mosaicismo genético, que envolve mutações somáticas ocorrendo em momentos distintos do desenvolvimento, pode influenciar a vulnerabilidade individual à depressão, afetando diretamente a estrutura e a função de circuitos cerebrais críticos, como os envolvidos na regulação do humor, na resposta ao estresse e na neuroplasticidade.

Estudos futuros poderiam investigar se mutações somáticas específicas em neurônios ou células gliais estão associadas a alterações funcionais ou estruturais em áreas do cérebro conhecidas por estarem envolvidas na depressão, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo. Além disso, compreender como essas mutações somáticas afetam o equilíbrio entre diferentes tipos celulares e a comunicação sináptica poderia revelar novos mecanismos moleculares que contribuem para a fisiopatologia da depressão.

O TDM, como já visto, é uma condição psiquiátrica complexa caracterizada por ampla variedade de sintomas psicológicos e físicos que afetam significativamente a qualidade de vida e o funcionamento diário dos indivíduos. Com o advento das tecnologias ômicas, a pesquisa em TDM tem se beneficiado de insights molecularmente detalhados que têm potencial para desvendar a complexa etiologia desta condição e aprimorar as abordagens de tratamento (Figura 1-10).

O genoma humano contém aproximadamente 20.000 a 25.000 genes codificadores de proteínas. No entanto, esses genes não correspondem diretamente ao número de proteínas produzidas. Um gene pode ser transcrito em vários transcritos diferentes devido ao processo de splicing alternativo, no qual diferentes exons de um gene são combinados para formar múltiplos mRNAs. Esse processo é estimado em permitir que um único gene produza entre 2 a 10 transcritos distintos, dependendo da complexidade do splicing alternativo. Em alguns casos extremos, um único gene pode gerar mais de 1.000 variantes de mRNA (ANDRIEUX et al., 2020).

Figura 1-10. Quadro conceitual para explorar as dinâmicas transcricionais do transtorno depressivo maior (TDM) no cérebro.



A desregulação da transcrição associada à depressão é dinâmica, desde a predisposição até o início e a manifestação da doença; ela é influenciada por exposições ambientais, contextos e genética, e pode ser estudada a partir de diversas abordagens experimentais.

GWAS = estudo de associação genômica ampla, TI = imputação transcriptômica, iPSC = células-tronco pluripotentes induzidas.

FONTE: HICKS; SEAH; COTE; et al. 2023, p.2.

A tradução desses mRNAs em proteínas ocorre nos ribossomos, onde cada mRNA serve de *template* para a síntese de uma sequência específica de aminoácidos. As proteínas, no entanto, podem ser ainda mais diversificadas após a tradução através de modificações pós-traducionais, como fosforilação, glicosilação, metilação, entre outras. Essas modificações podem criar ainda mais variantes funcionais a partir de uma única sequência de mRNA.

Estima-se que, em média, cada gene humano pode dar origem a aproximadamente 10 proteínas distintas, resultando em uma estimativa de que o proteoma humano completo compreende mais de 250.000 proteínas diferentes. Esse número pode variar dependendo do tipo celular e das condições fisiológicas específicas (ROSENSTOCK et al., 2023).

Essa amplificação desde o nível genômico até o proteico permite a existência de um complexo conjunto de vias metabólicas que regulam praticamente todos os processos biológicos. As proteínas, muitas das quais são enzimas, catalisam reações que são essenciais para a produção de metabólitos – compostos químicos que desempenham funções cruciais, como fornecer energia, servir de blocos de construção para macromoléculas ou atuar como sinais regulatórios.

As vias metabólicas, como a glicólise, o ciclo do ácido cítrico e a síntese de ácidos graxos, são fundamentais para a manutenção da homeostase celular e a resposta a diferentes estímulos ambientais. Por exemplo, durante o estresse oxidativo, genes que codificam para enzimas antioxidantes podem ser rapidamente transcritos e traduzidos, levando à produção de proteínas que mitigam o dano celular e mantêm a função celular (LI et al., 2023).

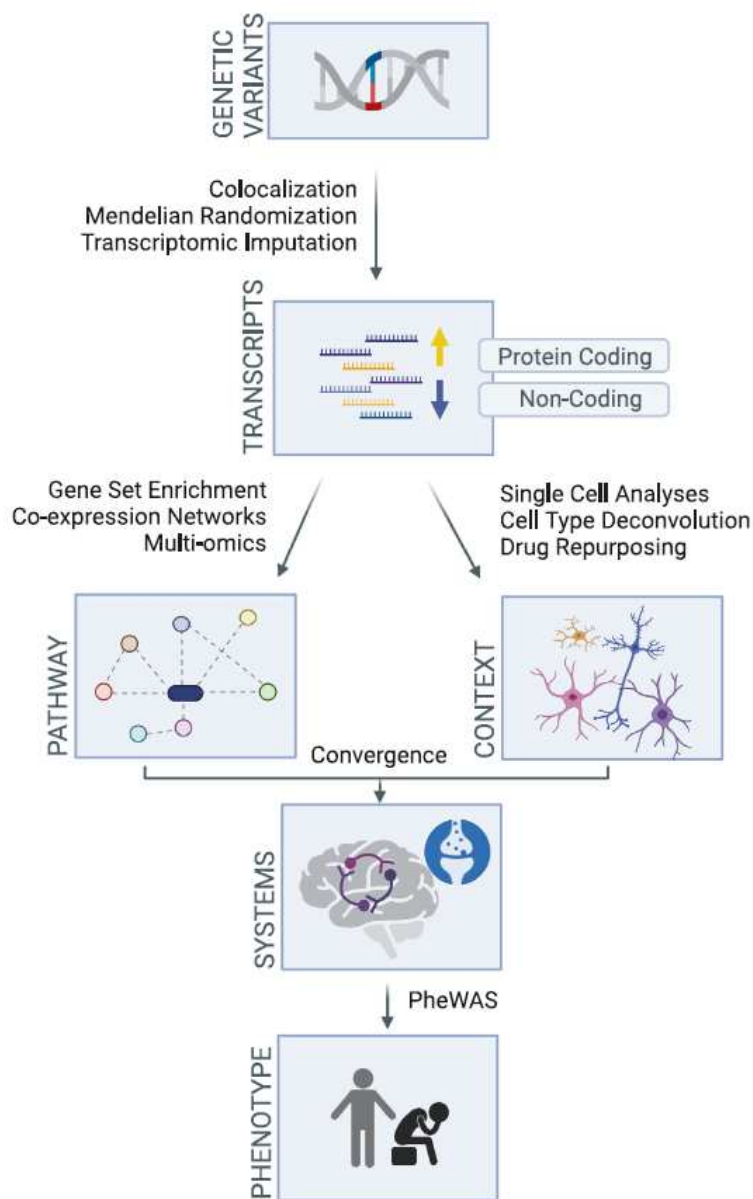
A extensão do gene ao metabólito é um exemplo de como a informação genética é traduzida em funções bioquímicas. As proteínas resultantes da tradução não apenas desempenham funções estruturais ou catalíticas, mas também regulam a expressão de outros genes e a atividade de outras proteínas, criando um feedback complexo que controla a síntese e degradação de metabólitos.

Por exemplo, em células tumorais, observou-se que a reprogramação metabólica é acompanhada por mudanças na expressão gênica que favorecem a produção de metabólitos necessários para a rápida proliferação celular (Figura 1-11). Isso inclui a ativação de genes envolvidos na glicólise anaeróbica, mesmo em condições normóxicas (o efeito Warburg), demonstrando como a transcrição e

tradução estão intimamente ligadas à produção de metabólitos que sustentam a biologia celular (MALIK et al., 2023).

Em resumo, o processo que se inicia na transcrição de genes e culmina na produção de proteínas e metabólitos é um exemplo de amplificação biológica, onde um número relativamente pequeno de genes é capaz de gerar uma enorme diversidade funcional, essencial para a complexidade da vida.

Figura 1-11. Abordagens bioinformáticas em múltiplas escalas para estudar a genômica e a transcriptômica da depressão



FONTE: HICKS; SEAH; COTE; et al. 2023, p.4.

O estudo desses processos e suas interações é fundamental para compreender a fisiologia e as patologias humanas. Nesse sentido, pode-se afirmar que o advento da genômica e da transcriptômica revolucionou nosso entendimento dos fundamentos genéticos do TDM.

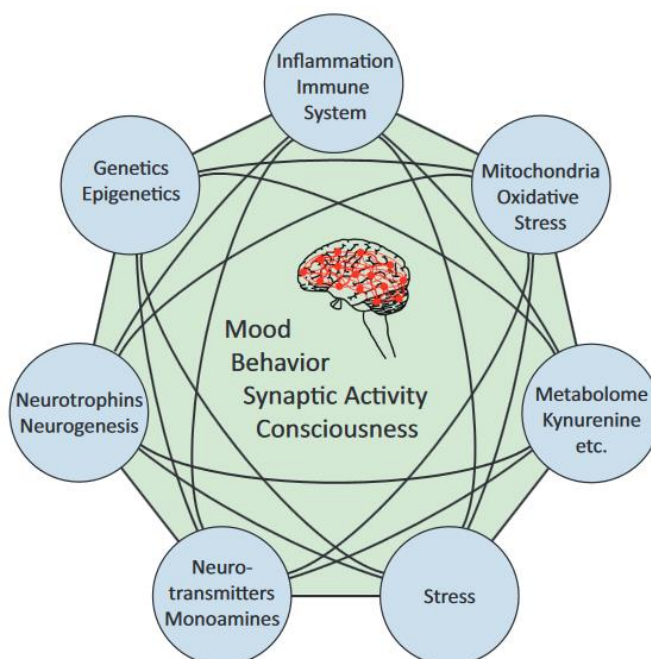
Estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm identificado múltiplos loci genéticos que conferem susceptibilidade ao TDM, indicando uma substancial base poligênica e uma significativa herança complexa (WRAY et al., 2012). A transcriptômica, por sua vez, permite a análise de expressão gênica diferencial em tecidos cerebrais ou em células periféricas, oferecendo insights sobre os mecanismos patofisiológicos em nível de mRNA que podem diferenciar indivíduos com TDM de controles saudáveis (HICKS et al., 2023).

Estas abordagens têm demonstrado como alterações na expressão de genes específicos estão relacionadas à disfunção de redes neuronais e sistemas de neurotransmissão.

Complementarmente, a proteômica tem explorado o perfil proteico associado ao TDM, revelando alterações nas proteínas envolvidas na neurotransmissão, resposta inflamatória e plasticidade neuronal (MARTINS-DE-SOUZA, 2014). A metabolômica, analisando pequenas moléculas e metabólitos, tem mostrado como as mudanças no metabolismo podem refletir o estado da doença e responder ao tratamento, indicando novos caminhos metabólicos afetados no TDM (JANSEN et al., 2024; LIU et al., 2023). Estes estudos têm sido cruciais para conectar os perfis genômicos e transcriptômicos às funcionalidades celulares reais, oferecendo uma visão holística da biologia do TDM.

As análises ômicas no contexto do TDM não apenas ampliam a nossa compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes, mas também abrem caminho para a medicina de precisão (Figura 1-12). A integração de dados genômicos, transcriptômicos, proteômicos e metabolômicos tem o potencial de identificar biomarcadores específicos que podem ser utilizados para diagnóstico precoce, estratificação de pacientes e personalização de tratamentos (ZHENG et al., 2024).

Figura 1-12. Multiplicidade de vias moleculares e sistemas fisiológicos determina a saúde mental.



O padrão de atividade sináptica, que representa o humor, o comportamento, a consciência e, portanto, também o TDM, é governado pela ação coordenada de vias moleculares inter-relacionadas e atividades fisiológicas. A contribuição relativa de cada via varia entre os pacientes, refletindo a alta complexidade da doença.

FONTE: FRIES; SALDANHA; FINNSTEIN et al, 2022, p.291.

Assim, a análise molecular, através de abordagens ômicas, apresenta uma promissora fronteira na pesquisa do TDM, com o potencial de transformar fundamentalmente a prática clínica através de um entendimento mais aprofundado das bases moleculares da doença. A capacidade de identificar subtipos moleculares de TDM pode levar ao desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos invasivas, ajustadas às necessidades específicas de cada paciente, marcando um avanço significativo na luta contra este transtorno debilitante.

1.9 Dos Processos Biológicos aos Biomarcadores do TDM

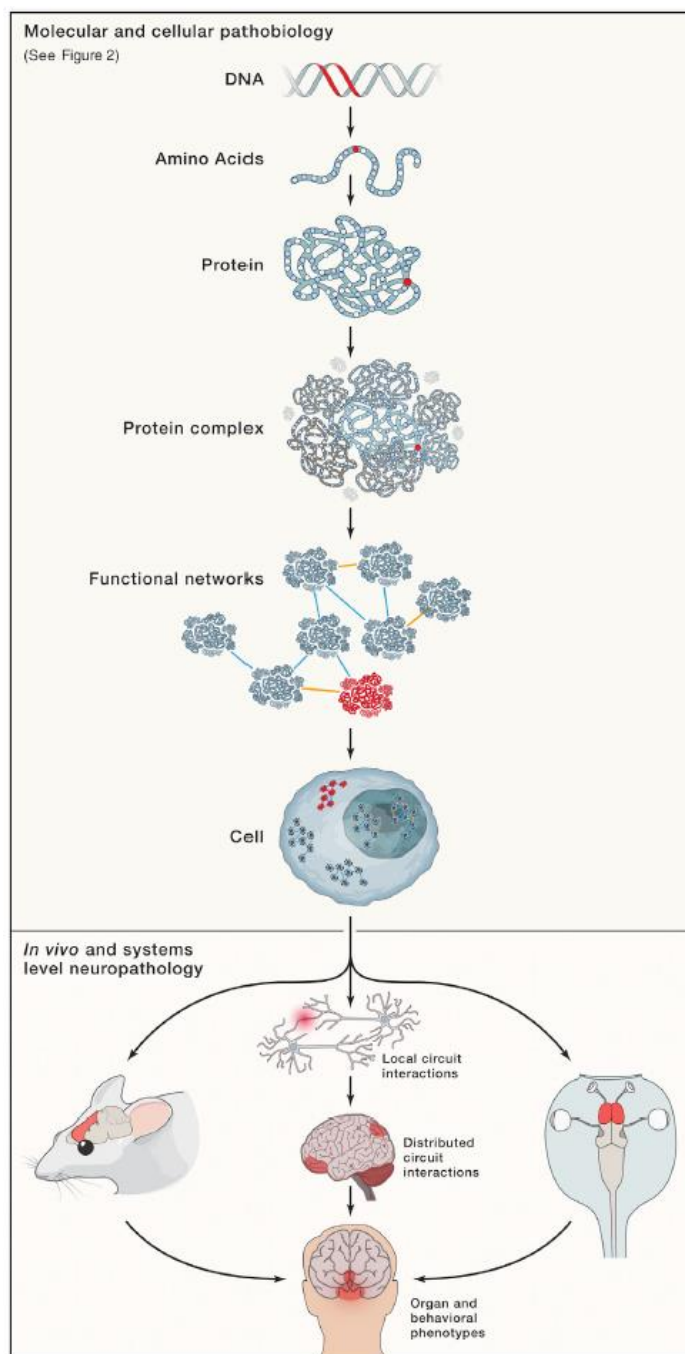
Os processos biológicos, que englobam uma série de eventos coordenados em organismos vivos, desempenham um papel crucial na manutenção da vida, promovendo mudanças específicas em diferentes níveis, desde o celular até o orgânico. Tais processos são fundamentais para funções vitais, como o crescimento,

a reprodução, a resposta a estímulos e a manutenção da homeostase. Exemplos notáveis incluem a replicação do DNA, a divisão celular, a síntese de proteínas e a regulação hormonal, todos envolvendo uma sequência de etapas interligadas e mediadas por moléculas biológicas como proteínas, ácidos nucleicos, lipídios e carboidratos.

No âmbito desses processos biológicos, as vias bioquímicas ou metabólicas se destacam como sequências específicas de reações químicas catalisadas por enzimas, ocorrendo dentro das células. Essas vias são essenciais para a transformação de moléculas iniciais em produtos finais, por meio de uma série de etapas intermediárias. Cada via metabólica, composta por diversas enzimas, facilita a conversão de substratos em produtos, gerando metabólitos que desempenham papéis críticos na célula. A glicólise, por exemplo, é uma via metabólica central que converte glicose em piruvato no citoplasma das células, produzindo ATP e NADH, fontes vitais de energia, especialmente em condições de anaerobiose. Esse processo é rigorosamente regulado por enzimas que asseguram a eficiência e o controle da produção de energia conforme as demandas celulares.

A interconexão entre os processos biológicos e as vias metabólicas é evidente, pois estas últimas são essenciais para a síntese e degradação dos metabólitos necessários ao funcionamento celular (Figura 1-13). A complexidade dessas vias é sustentada pela diversidade de proteínas geradas a partir do genoma humano, que codifica aproximadamente 20.000 a 25.000 genes. Através de mecanismos de transcrição e tradução, esses genes produzem uma vasta gama de proteínas que atuam como enzimas nessas vias bioquímicas, possibilitando a execução de processos biológicos vitais.

Figura 1-13. Níveis de Patogênese e Análise



Esta figura descreve os diferentes níveis em que um transtorno pode se manifestar ou ser investigado, começando por uma variante genética (exibida em vermelho). Inclui investigações futuras paralelas em sistemas de modelo *in vitro* e *in vivo* em diferentes níveis de complexidade (por exemplo, células-tronco pluripotentes induzidas humanas, girinos de *Xenopus tropicalis*, camundongos etc.). Embora tenha havido grandes avanços na caracterização da arquitetura genética de transtornos neuropsiquiátricos, muitos dos outros níveis de análise permanecem pouco compreendidos. A abordagem “de baixo para cima” discutida aqui foca nos níveis básicos dessa hierarquia, construindo uma base sólida para a tradução da genética para um entendimento biológico mais elevado. Abordagens “de cima para baixo” e “do meio para fora” também serão fundamentais.

FONTE: WILLSEY; KROGAN, 2018, p.507.

Em resumo, análises genéticas identificam associações significativas com um ou mais transtornos psiquiátricos. A variação comum é geralmente detectada usando estudos de associação genômica ampla (GWAS) e tecnologias de SNP-array. A variação rara aproveita CNVs ou re-sequenciamento via WES ou WGS. Algumas variantes causais alteram a estrutura ou função da proteína e, assim, apontam diretamente para genes específicos.

No entanto, a maior parte da variação genética descoberta até hoje está em regiões não codificantes, que podem ter funções regulatórias altamente diversas (por exemplo, atividade de intensificadores ou repressores ou regulação de *splicing* ou uso de promotores alternativos). Atribuir variantes regulatórias não codificantes a genes é impreciso, uma vez que a regulação gênica muitas vezes ocorre a uma certa distância e não necessariamente envolve o gene mais próximo.

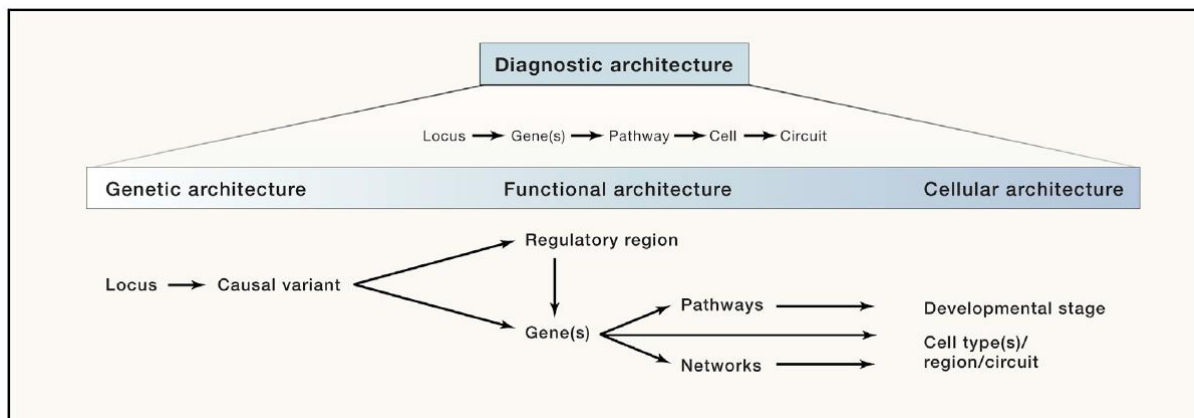
Em vez disso, é possível identificar genes-alvo candidatos impactados pela variação genética associada à doença não codificante usando uma gama de dados genômicos funcionais. Por exemplo, abordagens de mapeamento quantitativo podem identificar como uma variante específica afeta a cromatina aberta, modificações na cauda de histonas, expressão gênica, *splicing* e metilação do DNA.

Esses métodos integram a variação genética baseada em DNA com dados “ômicos” em múltiplos níveis — sequenciamento de RNA (eQTL ou *splicing* QTL [sQTL]), análise de metilação (metilação QTL [mQTL]) ou cromatina imunoprecipitação (ChIP-seq) (histona QTL [hQTL]) — para identificar o impacto quantitativo da variação genética nesses fenótipos moleculares. Outros métodos bioquímicos identificam cromatina ativa/aberta (ATAC-seq, DNase-seq) ou estruturas tridimensionais da cromatina, como loops de intensificadores-promotores (Hi-C, ChIA-PET), que fornecem informações adicionais sobre a relação entre regiões regulatórias e genes específicos com os quais elas interagem.

Muitas leituras genômicas funcionais são específicas para o tecido, destacando a necessidade de estudos abrangentes do cérebro humano ao longo do desenvolvimento. Quando combinados, esses métodos podem identificar o provável impacto funcional da variação associada à doença em genes específicos, que podem então ser validados experimentalmente (Figura 1-14). Vias moleculares podem ser identificadas usando análise de vias ou redes gênicas. Conjuntos de genes candidatos

associados à doença podem ser testados para enriquecimento em tipos celulares para definir a arquitetura celular. Uma abordagem similar pode ser aplicada às regiões regulatórias identificadas para definir redes regulatórias funcionais ou os tipos celulares impactados pela variação regulatória associada à doença.

Figura 1-14. Relação entre os Níveis da Arquitetura da Doença e Diferentes Estágios de Análise.

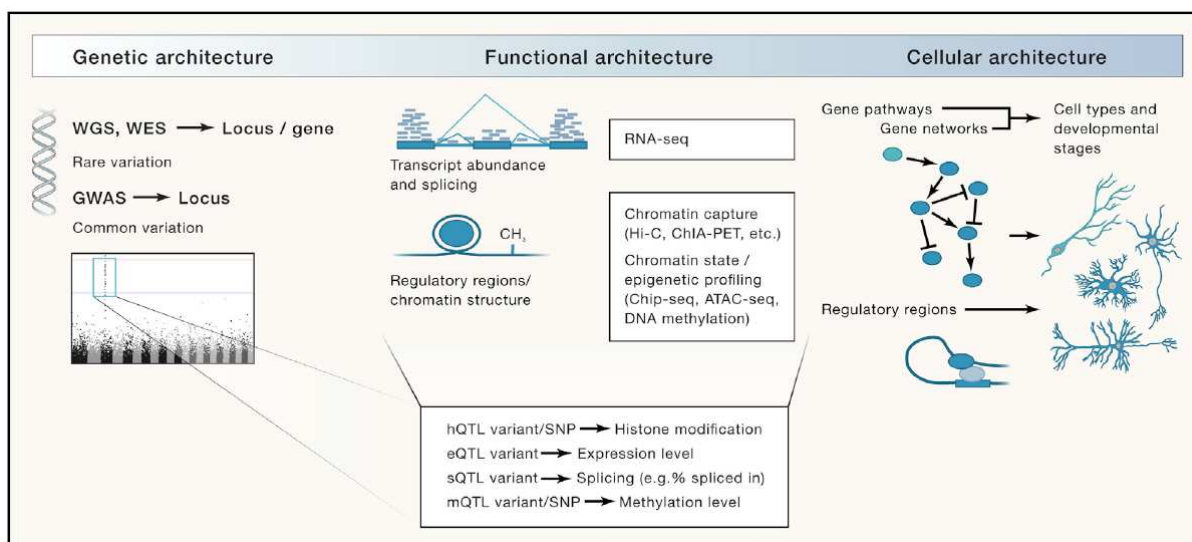


Estudos genéticos identificam os loci e variantes causais que impactam a doença e, assim, sua arquitetura genética. O subconjunto de variantes causais nas regiões codificantes é tipicamente atribuído diretamente aos genes. Como muitos loci são não codificantes, é necessário definir e identificar empiricamente as regiões reguladoras e os genes que elas regulam — tais estudos revelam a arquitetura funcional da doença. Como todos os transtornos psiquiátricos parecem ser poligênicos, também é necessário considerar os genes implicados no contexto de redes e vias biológicas. Conjuntos de genes e redes podem ser situados em estágios de desenvolvimento específicos e tipos celulares para gerar uma compreensão mais precisa de seus efeitos em regiões e circuitos cerebrais. A arquitetura diagnóstica — a estrutura das inter-relações entre as síndromes psiquiátricas — é refinada posteriormente pelo aumento do conhecimento em cada um desses níveis.

FONTE: SULLIVAN; GESCHWIND, 2019, p.163.

Diversos estudos (concentrados na Figura 1-15) vêm demonstrando uma correlação complexa entre fatores genéticos, epigenéticos e interações ambientais com o surgimento do TDM (ŻURAWIEK; TURECKI, 2021). Estudos que investigaram famílias com histórico de depressão indicaram que a taxa de hereditariedade é de aproximadamente 37%, sendo que indivíduos parentes de primeiro grau de pacientes com TDM apresentam aumento de chance de até três vezes de se desenvolver a doença (SHADRINA; BONDARENKO; SLOMINSKY, 2018). Esses dados indicam forte evidência da contribuição dos fatores genéticos para o risco de TDM.

Figura 1-15. Estabelecendo as Arquiteturas Funcional e Celular com Base em Descobertas Genéticas.



Para entender as arquiteturas funcional e celular baseadas em descobertas genéticas, análises identificam associações significativas de variantes genéticas com transtornos psiquiátricos. Variantes comuns são detectadas por GWAS e SNP-array, enquanto variantes raras utilizam CNVs, WES ou WGS. A maioria das variantes está em regiões não codificantes, o que requer métodos funcionais para associá-las aos genes, como mapeamento quantitativo e análise de cromatina (ATAC-seq, DNase-seq, Hi-C, ChIA-PET). Essas técnicas integram variações genéticas com dados ômicos (eQTL, sQTL, mQTL, hQTL) para avaliar o impacto quantitativo dessas variantes. As descobertas revelam a relação entre regiões regulatórias e genes específicos, sendo específicas de tecidos como o cérebro em desenvolvimento. Tais métodos identificam o impacto funcional de variantes em genes e vias moleculares, que podem ser validados experimentalmente e ajudam a definir a arquitetura celular e redes regulatórias funcionais associadas a doenças.

FONTE: SULLIVAN; GESCHWIND, 2019, p.172.

Compreender esses mecanismos é fundamental ao se investigar biomarcadores associados a condições patológicas, como a depressão. Biomarcadores são indicadores biológicos mensuráveis que refletem processos normais ou patológicos, e são categorizados em biomarcadores de diagnóstico e biomarcadores de tratamento. Enquanto os primeiros são utilizados para determinar a presença ou ausência de um distúrbio, os últimos são valiosos na previsão da resposta a um tratamento específico. Para alcançar utilidade clínica, um biomarcador deve apresentar alta sensibilidade e especificidade, ser reprodutível, confiável, economicamente viável e preferencialmente não invasivo (HACIMUSALAR; EŞEL, 2018).

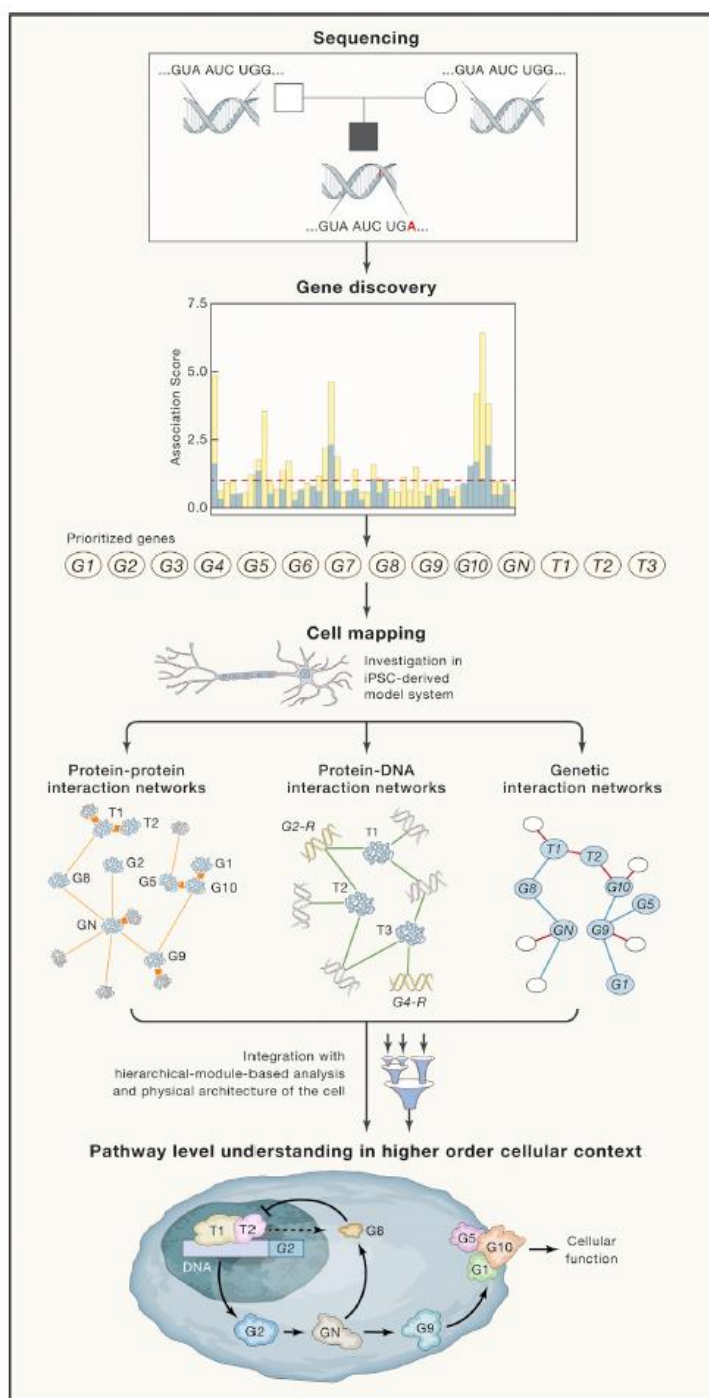
Apesar dos avanços na pesquisa, ainda não se dispõe de um teste não invasivo e quantitativo para o diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Portanto, a investigação contínua sobre as vias bioquímicas e processos biológicos subjacentes é crucial para identificar potenciais biomarcadores que possam melhorar o diagnóstico e o tratamento dessa condição complexa.

Dentro da abordagem do TDM no campo da genética, estudos de sequenciamento de DNA em larga escala – como, por exemplo, análises de exoma combinado com informações clínicas dos pacientes – apresentam grande potencial para a prospecção de biomarcadores moleculares associados à doença. Devido a geração de enorme quantidade de dados, estes estudos permitem avaliar a associação de múltiplas características relacionadas à arquitetura genética das regiões codificantes do genoma humano, dos quais se pode destacar: a correlação das variantes identificadas com vias metabólicas relacionadas com o TDM; a identificação de polimorfismos genéticos associados à citocinas inflamatórias; a observação de variantes raras e comuns associadas ao fenótipo da doença (FABBRI et al., 2020; KANG et al., 2020; LEZHEIKO et al., 2019).

Outro exemplo de potenciais biomarcadores que vêm sendo cada vez mais investigados sobre a correlação com o diagnóstico de TDM são os microRNAs (miRNAs). Essas moléculas são uma classe de pequenos RNAs que atuam na regulação da expressão gênica em nível pós transcricional (O'BRIEN et al., 2018). Alguns miRNAs, como por exemplo miR-9-5p e miR-124-3p, são moléculas produzidas especificamente no tecido cerebral e têm sido relacionados a mecanismos associados ao TDM (LOU; WANG; WANG, 2019; ŻURAWEK; TURECKI, 2021). Os miRNAs podem ser carregados do cérebro até a corrente sanguínea via secreção de microvesículas e exossomos, permitindo a detecção no sangue (LI et al., 2021; SHI et al., 2021). Entretanto, a utilidade do perfil de expressão de miRNAs como biomarcadores, bem como a associação à patologia do TDM ainda não está esclarecida.

Figura 1-16. Visão Conceitual de uma Abordagem “de Baixo para Cima”.



Uma abordagem “de baixo para cima” visa traduzir descobertas genéticas em insights sobre a patobiologia dos transtornos neuropsiquiátricos, começando pela identificação de genes específicos. As descobertas utilizam o estudo de variantes de novo e a análise de diferentes redes de interação, como proteína-proteína (PPI), proteína-DNA (PDI) e interação genética (GI). Essas redes ajudam a mapear complexos de proteínas, relações regulatórias e funcionais entre genes. Os dados integrados no contexto celular permitem uma compreensão detalhada das vias biológicas. As hipóteses geradas devem ser validadas através de experimentos de fenotipagem celular.

FONTE: WILLSEY; KROGAN; et. al, 2018, p.509.

O objetivo de uma abordagem “de baixo para cima”, como a apresentada aqui (Figura 1-16, acima), é traduzir descobertas genéticas em insights específicos sobre a patobiologia dos transtornos neuropsiquiátricos. O primeiro passo é a identificação de genes específicos. Até o momento, a maioria das descobertas em nível de gene foi feita por meio do estudo de variantes de novo de alto tamanho de efeito (topo). Um gráfico de associação de exemplo é exibido no segundo painel, com as contribuições de diferentes classes de variantes mostradas por gene (amarelo versus azul; por exemplo, variantes missense versus nonsense). G1–G10 representam genes genéricos ou as proteínas que eles codificam, e T1–T3 fatores de transcrição. “GN” representa um novo gene implicado por meio de análises de rede.

Existem três tipos principais de redes de interação que podem ser mapeadas: redes de interação proteína-proteína (PPI), de interação proteína-DNA (PDI) e de interação genética (GI) (painéis do meio). As redes PPI identificarão complexos de proteínas (arestas grossas) e, também, as relações entre complexos (arestas finas). Da mesma forma, as redes PDI identificariam conexões que correspondem a relações regulatórias putativas entre proteínas e regiões reguladoras de DNA de outros genes (por exemplo, “G4-R”). As redes GI identificariam relações funcionais entre genes com direcionalidade (vermelho indica interações positivas; azul, interações negativas).

Esses conjuntos de dados ortogonais devem, finalmente, ser integrados, no contexto de uma célula, para gerar uma compreensão em nível de via (painel inferior). Essas hipóteses devem então ser seguidas com experimentos de fenotipagem celular e validação.

Além dos fatores genéticos e epigenéticos, diversos metabólitos vêm sendo destacados pela literatura como potenciais biomarcadores relacionados ao TDM, graças aos avanços realizados pelas pesquisas que utilizam a abordagem da metabolômica. De forma geral, a classe dos lipídios e aminoácidos tem apresentado grande relevância nos estudos de metabolômica para prospecção de biomarcadores relacionados ao TDM (COSTA et al., 2022). Estas investigações apresentam alto grau de complexidade, uma vez que os níveis de vários metabólitos, em diferentes matrizes biológicas, sofrem alteração com a doença e, de acordo com o tratamento, o perfil desses metabólitos nos fluidos biológicos também se altera.

Além disso, há também o envolvimento de metabólitos de sinalização celular, componentes de membrana celular, neurotransmissores, mediadores inflamatórios e imunológicos, ativadores hormonais, dentre outros (COSTA et al., 2022). Contudo, é importante destacar que ainda não existem evidências suficientes para que esses sejam utilizados como biomarcadores para diagnóstico ou gerenciamento terapêutico da doença. Isso porque existem diversas limitações relacionadas aos estudos existentes para a tentativa de identificação de biomarcadores, como heterogeneidade dos estudos de metabólitos, métodos utilizados para detecção, amostras biológicas utilizadas e diferentes tipos de tratamentos usados pelos pacientes.

Dentre estes metabólitos potenciais, podemos destacar o cortisol como um candidato a biomarcador para o TDM. Existe um grande número de estudos que apoiam uma correlação entre estresse e depressão (HAMMEN, 2005). O cortisol é um importante biomarcador para avaliação do estresse agudo e, embora as dosagens em matrizes convencionais (plasma, urina e saliva) estejam susceptíveis à grande variação devido a flutuações diurnas, a dosagem do cortisol no cabelo tende a ser menos influenciada por esta variável (WEI et al., 2015). Contudo, os achados a respeito da relação entre as concentrações do cortisol capilar e o TDM são variados e inconsistentes.

Alguns estudos revelam níveis similares entre grupos de pacientes e controles, enquanto outros revelam níveis diferentes. Psarraki e colaboradores (2021) sugerem que esta inconsistência pode ser explicada pela heterogeneidade dos grupos de pacientes; se os sujeitos estavam em seu primeiro episódio depressivo ou recorrente, se estavam gravemente ou moderadamente deprimidos, se sofriam de depressão atípica ou melancólica e se tinham comorbidades ou não, todos foram avaliados como um único grupo. Estas discrepâncias indicam que há espaço para melhorias neste campo de pesquisa.

Outro assunto que tem sido bastante explorado é o papel da neuroinflamação em desordens mentais. Sabe-se que há uma relação inegável entre o sistema imunológico e alterações neurológicas (DANTZER et al., 2008; LEE; GIULIANI, 2019). Embora os grupos estudados até então ainda sejam muito heterogêneos, existem evidências de que alterações nas vias imunoinflamatórias e a ativação da imunidade mediada por células representam uma via fisiopatológica importante no desenvolvimento de TDM (GUO et al., 2022; KÖHLER et al., 2017).

Neste contexto, Miller e colaboradores (2010) encontraram características de resposta inflamatória no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com TDM, incluindo elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda. As citocinas periféricas podem atravessar a barreira hematoencefálica para ativar a neuroinflamação (MALHI; MANN, 2018), e os fatores inflamatórios IL-6, IL-1 β , TNF e proteína C reativa (PCR) têm sido demonstrados como os biomarcadores de inflamação mais confiáveis em pacientes com TDM (MILLER; RAISON, 2016). A associação entre a expressão de genes relacionados à imunidade, polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias e TDM também já foi estabelecida, mostrando-se consistente com um perfil pró-inflamatório nesses pacientes (ANTONIO et al., 2015; BRAMBILLA et al., 2014).

Indivíduos com outras patologias que foram tratados com a administração de citocinas inflamatórias, ou seus indutores, passaram a apresentar sintomas de depressão (BONACCORSO et al., 2002; CAPURON et al., 2002; HARRISON et al., 2009; REICHENBERG et al., 2001). Além disso, o bloqueio de citocinas ou componentes da via de sinalização inflamatória, seja em pacientes com TDM ou não, levou à redução de sintomas depressivos (ABBOTT et al., 2015; KÖHLER et al., 2014; TYRING et al., 2006). Estudos também demonstram elevação de leucócitos totais e da razão linfócitos TCD4+/TCD8+, assim como diminuição da contagem absoluta e da atividade de células NK e de linfócitos T (GROSSE et al., 2016; JANSEN et al., 2016; ZORRILLA et al., 2001).

Desta forma, a busca de biomarcadores a partir da expressão de proteínas pró-inflamatórias, bem como dos genes que as codificam, e do perfil celular e metabólico de pacientes com TDM pode ser útil não somente para o diagnóstico de TDM, como também para auxiliar o médico na tomada de decisão sobre a melhor estratégia para a terapia medicamentosa do paciente.

1.10 A Rede Neuroimune

1.10.1 Regulação neuronal do Sistema Imune

Por que é benéfico permitir que o sistema nervoso controle a imunidade? Primeiro, devido à capacidade do cérebro de integrar e sincronizar diferentes

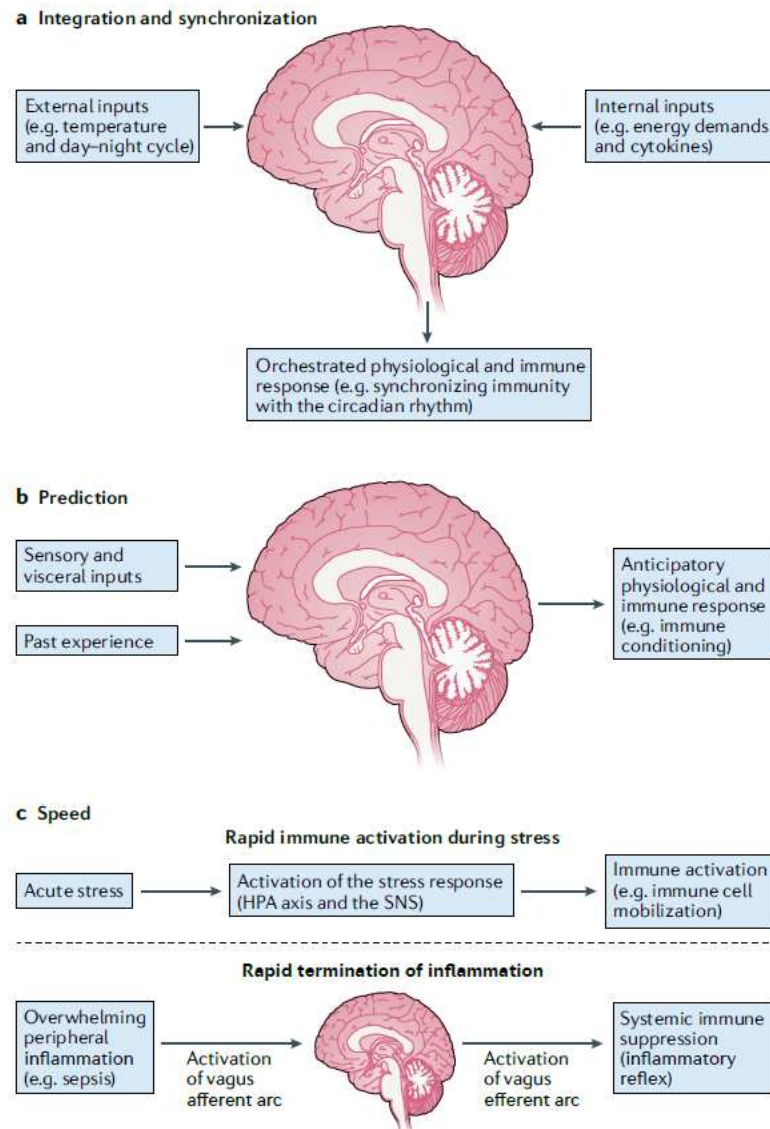
processos fisiológicos e comportamentais. A resposta imunológica é apenas uma parte da resposta do organismo a um desafio. Portanto, a atividade imunológica deve ser sincronizada com outros processos fisiológicos para otimizar a eficácia da resposta. O cérebro recebe entradas externas (por exemplo, temperatura externa e ciclo dia-noite) e entradas internas (por exemplo, demandas de energia do corpo e citocinas secretadas no corpo). Essas entradas são integradas pelo cérebro, que, por sua vez, pode orquestrar e adaptar toda a resposta fisiológica, incluindo a resposta imunológica, o ritmo circadiano, o sono, o metabolismo, a ingestão de alimentos, a pressão arterial e a temperatura. Essa resposta sincronizada também pode otimizar as condições fisiológicas para uma resposta imunológica mais eficaz.

Em segundo lugar, pela capacidade do cérebro de gerar previsões e antecipar desafios. O sistema imunológico responde aos sinais somente após encontrá-los, enquanto o cérebro atua como uma máquina de previsão, antecipando eventos futuros. Adicionar valor preditivo ao sistema imunológico pode permitir que ele monte uma resposta protetora, mesmo antes da exposição ao desafio. O cérebro recebe entradas sensoriais e viscerais, que podem ser avaliadas à luz de experiências passadas, produzindo assim respostas fisiológicas e imunológicas antecipatórias. Um exemplo clássico dessa previsão é o condicionamento imunológico, em que um estímulo neutro (sacarose) é acoplado a um medicamento imunossupressor. Após o processo de acoplamento, a sacarose sozinha pode provocar imunossupressão.

Em terceiro lugar, haja vista a capacidade do cérebro de executar respostas rápidas e sistêmicas, em velocidade. O sistema nervoso reage em milissegundos, enquanto o sistema imunológico reage em uma escala de minutos a dias. Existem casos em que uma resposta imunológica rápida e sistêmica é necessária. Por exemplo, durante a resposta ao estresse agudo, quando o corpo está se preparando para uma ameaça iminente, pode haver necessidade de uma ativação imunológica rápida. A resposta ao estresse ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS), ambos conhecidos por afetar a atividade imunológica. Por exemplo, o SNS demonstrou induzir a mobilização de células imunológicas. Um exemplo diferente é a capacidade do cérebro de encerrar a resposta imunológica quando ela se torna excessiva e pode causar danos, como no caso da sepse. Durante uma infecção periférica, a liberação de citocinas ativa o arco aferente do nervo vago, e o arco eferente do vago suprime o sistema imunológico (um

processo denominado “reflexo inflamatório”). Veja-se a ilustração da Figura 1-17, abaixo:

Figura 1-17. Por quê?



É benéfico permitir que o sistema nervoso controle a imunidade? **a.** O cérebro integra e sincroniza processos fisiológicos e comportamentais, coordenando a resposta imunológica com outras funções, como ritmo circadiano, sono, metabolismo e temperatura, para otimizar sua eficácia. Ele recebe e processa entradas externas e internas, orquestrando respostas adaptativas do organismo. Essa sincronização melhora as condições para uma resposta imunológica mais eficiente. **b.** O cérebro antecipa desafios, permitindo respostas imunológicas protetoras antes da exposição ao perigo, diferentemente do sistema imunológico que reage somente após encontrar sinais. Ele utiliza entradas sensoriais e experiências passadas para gerar respostas antecipatórias, como no condicionamento imunológico, onde um estímulo neutro pode induzir imunossupressão após ser associado a um imunossupressor. **c.** O cérebro é capaz de executar respostas rápidas e sistêmicas, reagindo em milissegundos, enquanto o sistema imunológico pode demorar de minutos a dias. Em situações de estresse agudo, uma ativação imunológica imediata pode ser necessária, como a mobilização de células imunológicas pelo sistema nervoso simpático (SNS). O cérebro também regula o término da resposta imunológica quando esta se torna excessiva e prejudicial, como na sepse, através do “reflexo inflamatório”, no qual o nervo vago modula a atividade imunológica em resposta a infecções periféricas.

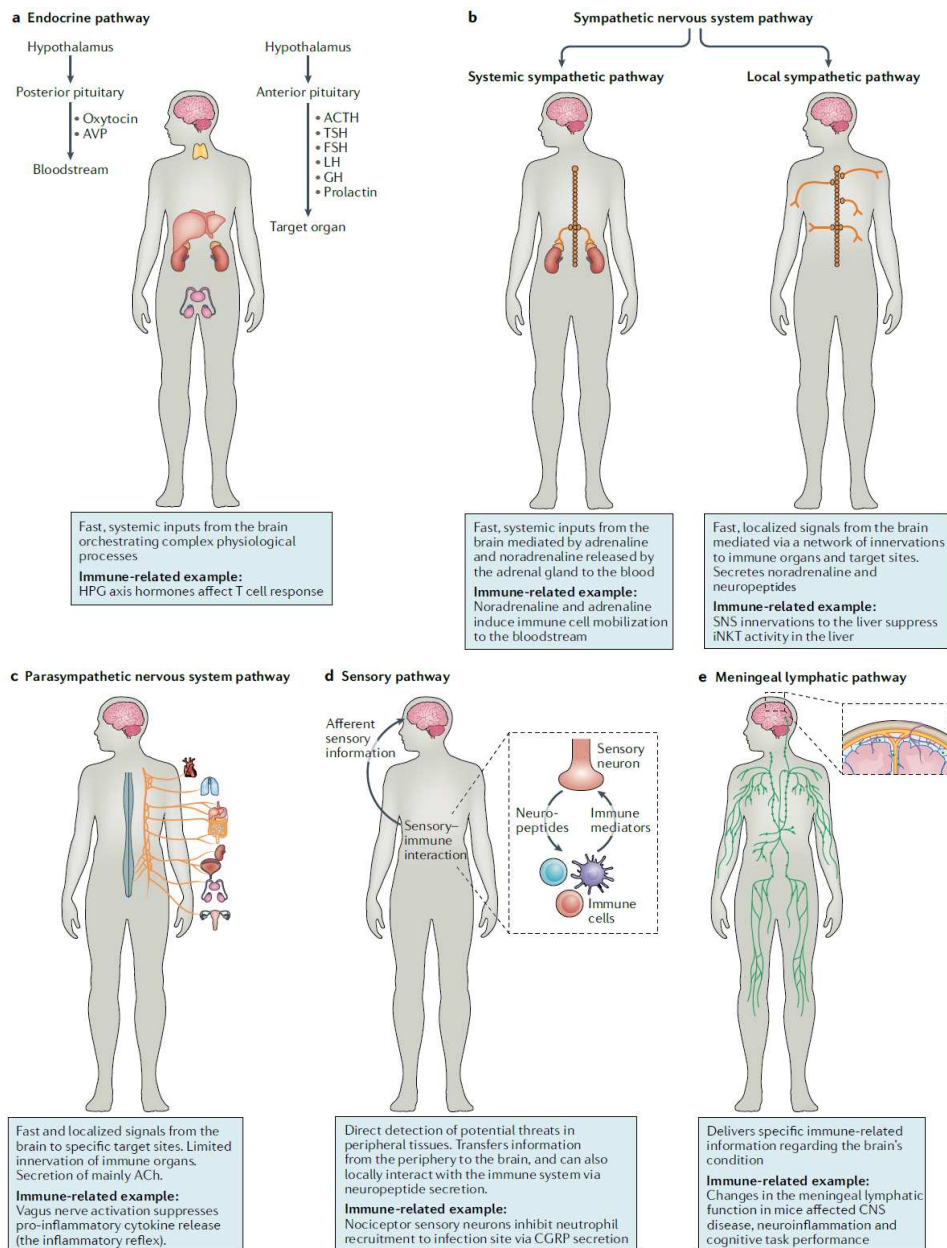
FONTE: SCHILLER; BEN-SHAANAN; ROLLS, 2021, p.22.

Uma vez analisado o “porquê” do benefício de se permitir que o sistema nervoso controle a imunidade, passe-se para o “como”, por meio da questão: como o cérebro se comunica com o sistema imunológico periférico? (vide Figura 1-18)

O cérebro se comunica com o sistema imunológico periférico através de várias vias principais. A via endócrina inclui o sistema hipotálamo-neuro-hipofisário, que secreta hormônios como a oxitocina e a arginina-vasopressina, e o sistema portal hipotálamo-hipofisário, responsável pela liberação de hormônios como o ACTH, TSH, FSH, LH e GH. Outra via importante é o sistema nervoso simpático (SNS), que pode atuar de forma sistêmica, por meio da glândula adrenal que libera adrenalina e noradrenalina, ou localmente, através da inervação simpática que alcança todos os órgãos imunológicos.

O sistema nervoso parassimpático contribui para essa comunicação através da inervação colinérgica, que se estende por todo o corpo e secreta acetilcolina. Os neurônios sensoriais também desempenham um papel ao detectar ameaças nos tecidos periféricos e afetar diretamente as células imunológicas ou transmitir informações ao cérebro. Além disso, o sistema linfático meníngeo transporta células e sinais imunológicos do cérebro para a periferia, estabelecendo uma conexão direta entre o sistema nervoso central e a imunidade periférica.

Figura 1-18. Como?



Como o cérebro se comunica com o sistema imunológico periférico? Abaixo, descrevemos as principais vias que conectam o cérebro à imunidade periférica. **a.** A via endócrina, composta pelo sistema hipotálamo-neuro-hipofisário (que secreta principalmente oxitocina e arginina-vasopressina (AVP)) e pelo sistema portal hipotálamo-hipofisário (que secreta principalmente hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio foliculo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio do crescimento (GH)). **b.** A via do sistema nervoso simpático (SNS), composta pelas vias simpáticas sistêmica e local. A via sistêmica é mediada principalmente pela glândula adrenal, resultando na secreção sistêmica de adrenalina e noradrenalina. A via simpática local constitui a inervação simpática local, alcançando todas as partes do corpo, incluindo cada órgão imunológico. **c.** O sistema nervoso parassimpático compreende a inervação colinérgica, que alcança todas as partes do corpo e secreta principalmente acetilcolina (ACh). **d.** Os neurônios sensoriais podem detectar ameaças potenciais nos tecidos periféricos. Eles podem afetar diretamente as células imunológicas no tecido periférico (via secreção de neuropeptídeos) ou enviar informações relevantes da periferia para o cérebro. **e.** O sistema linfático meníngeo transporta células imunológicas e sinais relacionados ao sistema imunológico do cérebro para a periferia. Para cada via, é fornecido um exemplo representativo dos efeitos imunológicos. CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; SNC, sistema nervoso central; HPG, eixo hipotálamo-hipofise-gonadal; célula iNKT, célula T natural killer invariante.

FONTE: SCHILLER; BEN-SHAANAN; ROLLS, 2021, p.26.

Perquiridos o “por quê” e o “como”, deve-se questionar, agora “onde”, no cérebro, a informação imunológica é processada? A informação imunológica é processada e regulada em diversas regiões do cérebro, cada uma desempenhando funções específicas na comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. Regiões como o hipotálamo, a glândula pituitária e o tronco encefálico estão envolvidas na regulação de vias descendentes que controlam a resposta imunológica através da liberação de hormônios e neurotransmissores que afetam diretamente a atividade das células imunológicas. O hipotálamo, por exemplo, desempenha um papel central na mediação das respostas ao estresse e na modulação da imunidade sistêmica (Figura 1-19).

Outras regiões do cérebro, como o córtex insular e o hipotálamo, são cruciais para a sincronização das atividades neuroimunes, ajudando a coordenar a resposta imunológica com os ritmos circadianos e outras funções fisiológicas. Além disso, áreas como o córtex somatossensorial primário, a amígdala, o hipocampo e a área tegmental ventral estão envolvidas na previsão e antecipação de respostas imunológicas, permitindo ao cérebro ajustar as reações do corpo a estímulos percebidos como ameaças. Cada uma dessas áreas cerebrais contribui para diferentes aspectos da modulação imunológica, demonstrando a complexa rede de interações entre o cérebro e o sistema imunológico.

Figura 1-19. Onde? Onde no cérebro a informação imunológica é processada e regulada?

a Brain regions involved in regulation of descending pathways

Hypothalamus

Neuronal function

Regulation of the endocrine pathways

Immune effects

PVN and lateral hypothalamus affect the number of circulating leukocytes and antibody production

Pituitary gland

Neuronal function

Secretes hormones to the bloodstream

Immune effects

dw/dw mice (deficient in prolactin, growth hormone and thyroid-stimulating hormone) manifest suppressed humoral and cell-mediated immunity

Brainstem

Neuronal function

Regulates the autonomic nervous system (vagal nucleus, RVLM, LC, A5, rostral raphe pallidus)

Immune effects

LC and A5 ablation decreases IL-1 β , IL-6 and TNF production upon LPS stimulation

b Brain regions involved in integration and synchronization

Hypothalamus

Neuronal function

A central homeostatic site that integrates physiological functions including sleep, circadian rhythm and metabolism

Immune effects

The immune system is synchronized by the circadian rhythm (via the SCN)

Insular cortex

Neuronal function

Related to body awareness and interoception. Crucial for the organism's ability to process proprioceptive sensory inputs

Immune effects

Lesions to the insula disrupt immune conditioning

c Brain regions involved in prediction

Primary somatosensory cortex

Neuronal function

Receives sensory information from the somatic, proprioceptive and some visceral senses

Immune effects

Bacterial antigens activate peripheral sensory innervations (connected to the primary somatosensory cortex)

Hippocampus

Neuronal function

Important for memory formation

Immune effects

Regulates IL-1 β hippocampus-dependent memory. Involved in immune conditioning

Amygdala

Neuronal function

Has a primary role in memory processing and emotional responses

Immune effects

Necessary for behaviorally conditioned immunity

Ventral tegmental area

Neuronal function

A key component of the reward system. This region is activated during positive expectations

Immune effects

Enhances antibacterial and antitumour immunity

Uma representação esquemática de algumas regiões representativas do cérebro relevantes para a comunicação entre o cérebro e o sistema imunológico, organizadas com base em sua relevância para as principais funções neuroimunes sugeridas nesta revisão. **a** | Regiões cerebrais envolvidas na regulação de vias descendentes: o hipotálamo, a glândula pituitária e o tronco encefálico. **b** | Regiões cerebrais envolvidas na sincronização: o hipotálamo e o córtex insular. **c** | Regiões cerebrais envolvidas na previsão: o córtex somatossensorial primário, a amígdala, o hipocampo e a área tegmental ventral. Para cada área cerebral, um exemplo de efeitos imunológicos é fornecido nas caixas associadas.

LC, locus coeruleus; LPS, lipopolissacarídeo; PVN, núcleo paraventricular; RVLM, medula ventrolateral rostral; SCN, núcleo supraquiasmático; TNF, fator de necrose tumoral.

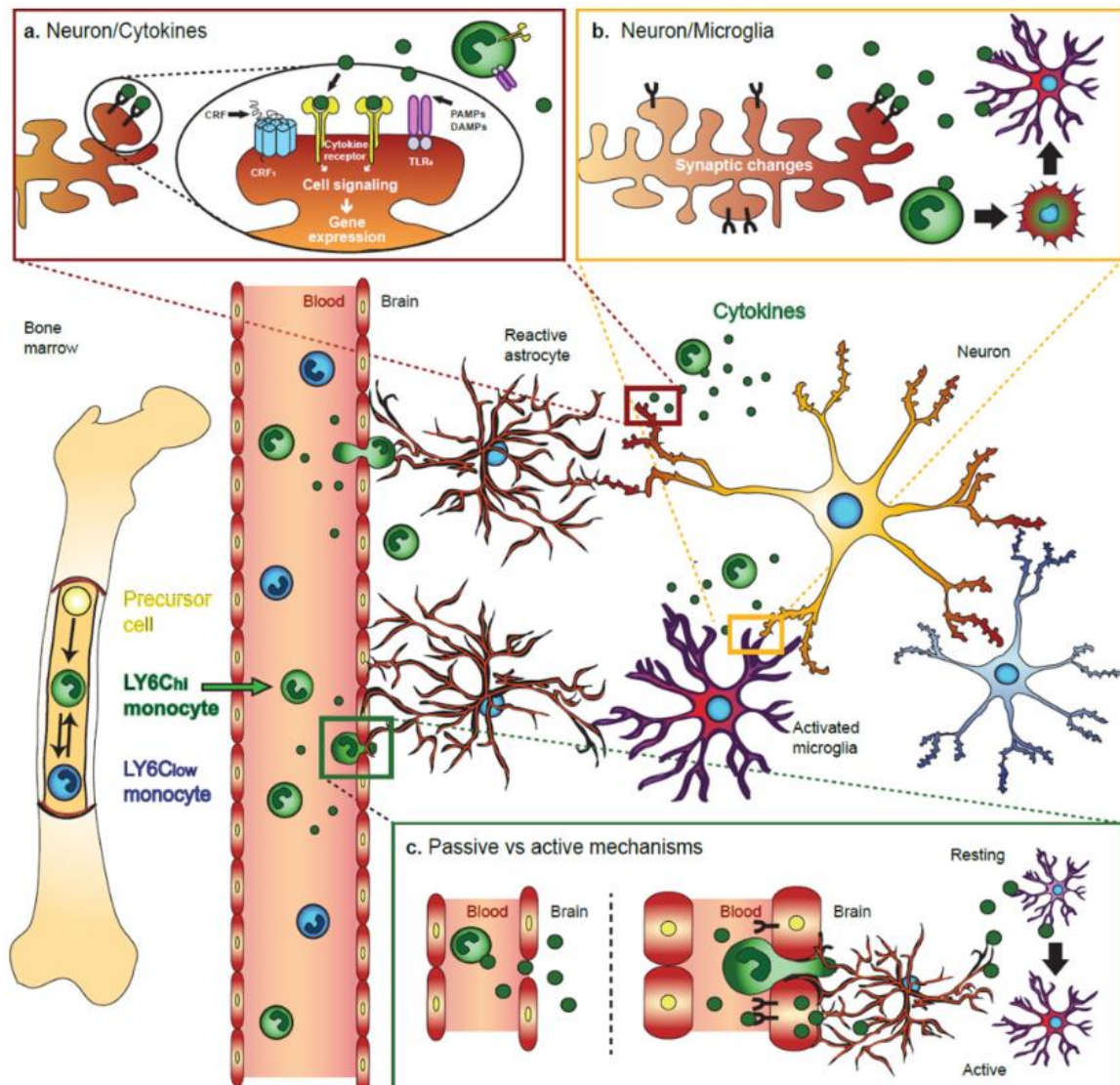
FONTE: SCHILLER; BEN-SHAANAN; ROLLS, 2020, p.30.

A inflamação no cérebro – ilustrada na Figura 1-20, abaixo – que é frequentemente mediada pelo sistema imunológico, desempenha um papel crucial em várias condições neuropsiquiátricas, especialmente em resposta ao estresse crônico. Sob condições de estresse, há aumento significativo nos níveis de monócitos circulantes, particularmente das células Ly6Chi, que são recrutadas para o cérebro através de citocinas quimiotáticas. Estas células imunes, ao penetrar em regiões do cérebro associadas à ansiedade e depressão, liberam citocinas inflamatórias que podem alterar a plasticidade sináptica. Essa modificação ocorre através da ativação de receptores específicos, como os receptores de citocinas, o receptor de hormônio liberador de corticotropina 1 (CRHR1) e o receptor tipo Toll 4 (TLR4). Tais receptores podem ser ativados diretamente por citocinas, pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH), ou por moléculas associadas a patógenos (PAMPs) e danos teciduais (DAMPs).

Além disso, mudanças na sinalização sináptica, como a regulação negativa do ligante CX3CL1, podem ser detectadas pela microglia, que responde liberando mais citocinas inflamatórias e recrutando monócitos adicionais para o cérebro. Uma vez no tecido cerebral, alguns desses monócitos recrutados podem adotar características semelhantes às da microglia, contribuindo ainda mais para o ambiente inflamatório. Essa perpetuação da inflamação cerebral, mediada tanto pelas células imunes residentes quanto pelos monócitos infiltrantes, pode resultar em modificações sinápticas duradouras que estão associadas a transtornos de humor e outras disfunções neurológicas.

A barreira hematoencefálica (BBB), que normalmente protege o cérebro de substâncias nocivas, pode se tornar mais permeável durante respostas inflamatórias intensas. As citocinas circulantes podem penetrar no cérebro por mecanismos passivos ou ativos, como a alteração da expressão de proteínas de junções apertadas que formam pequenos orifícios transitórios entre as células endoteliais, permitindo a difusão de moléculas inflamatórias. Em casos de enfraquecimento da BBB, os monócitos podem atravessá-la e interagir diretamente com astrócitos, células que ajudam a manter a homeostase cerebral. A ativação da microglia por essas citocinas pode induzir respostas de estresse e desencadear mudanças persistentes na conectividade sináptica, destacando o papel crucial da inflamação na interface entre o sistema imunológico e o funcionamento cerebral.

Figura 1-20. Inflamação e o cérebro.



Em resposta ao estresse crônico, há um aumento nos níveis de monócitos circulantes, especialmente das células Ly6Chi. Esses monócitos são atraídos por citocinas quimiotáticas para regiões do cérebro associadas à ansiedade e à depressão. **(a)** Uma vez no cérebro, monócitos e citocinas afetam a plasticidade sináptica neuronal ao modificar a sinalização celular e a expressão gênica por meio da ativação de receptores de citocinas, do receptor de hormônio liberador de corticotropina 1 (CRHR1) ou do receptor tipo Toll 4 (TLR4). Esses receptores podem ser ativados diretamente pelas próprias citocinas, pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH), por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e/ou por moléculas de padrões moleculares associados a danos (DAMPs). **(b)** Mudanças sinápticas, como a regulação negativa de CX3CL1, são detectadas pela microglia, induzindo a liberação de citocinas e o recrutamento de monócitos. Uma parte dos monócitos recrutados permanecerá no cérebro e adotará características semelhantes às da microglia. **(c)** As citocinas podem penetrar no cérebro através de mecanismos passivos ou ativos. A alteração da expressão de proteínas de junções apertadas pode resultar na formação de pequenos orifícios transitórios que permitem que moléculas pequenas, como citocinas, se difundam passivamente entre as células endoteliais. A ligação de citocinas a receptores específicos na célula endotelial também pode induzir a produção e subsequente liberação de mediadores inflamatórios no cérebro. Finalmente, se a barreira hematoencefálica (BBB) estiver enfraquecida e se tornar mais permeável, os monócitos podem atravessá-la, afetando os astrócitos vizinhos, que circundam os vasos sanguíneos com seus pés terminais. Citocinas circulantes no cérebro ativam a resposta ao estresse da microglia e podem induzir mudanças sinápticas persistentes.

FONTE: HODES; KANA; MENARD; et al. 2016, p.18.

As células do sistema imune no cérebro desempenham um papel fundamental tanto na neuroinflamação quanto na proteção neural. Entre as principais células imunes residentes do sistema nervoso central (SNC) estão a microglia e os astrócitos, que atuam como os primeiros responsáveis pela vigilância e defesa imunológica. A microglia, considerada a principal célula imune residente do cérebro, monitora continuamente o ambiente neural em busca de sinais de danos, infecções ou alterações na homeostase.

Em resposta a esses sinais, a microglia é ativada, mudando sua morfologia e liberando citocinas inflamatórias e quimiocinas que orquestram a resposta imune local. Enquanto isso, os astrócitos, que desempenham funções estruturais e de suporte metabólico, também participam ativamente da resposta imune, liberando mediadores inflamatórios e ajudando a modular a atividade da microglia e outras células imunes.

No contexto da neuroinflamação, a microglia pode assumir um fenótipo pro-inflamatório (M1) que contribui para a liberação de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, exacerbando o dano neuronal. Esse estado ativado pode ser desencadeado por diversos fatores, incluindo estresse crônico, lesões cerebrais, infecções e doenças neurodegenerativas.

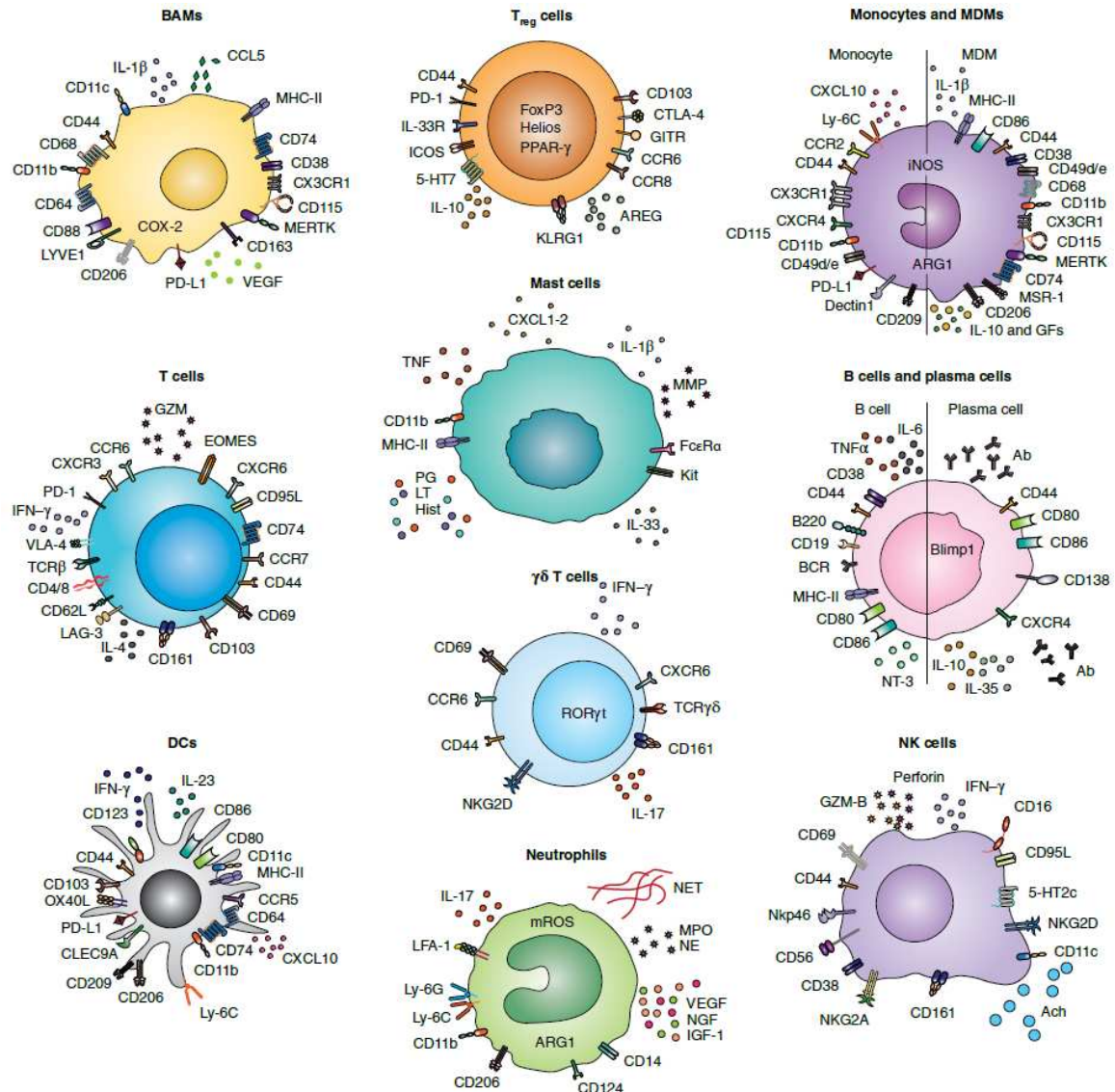
Além disso, os monócitos circulantes podem ser recrutados para o SNC e diferenciar-se em células semelhantes à microglia, contribuindo ainda mais para o ambiente inflamatório. Essa resposta inflamatória, embora inicialmente protetora, pode, em condições crônicas, levar à neurodegeneração progressiva e disfunção sináptica, associada a doenças como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla e depressão.

No entanto, as células imunes do cérebro também desempenham um papel crucial na proteção neural e na reparação de danos. A microglia, por exemplo, em seu estado alternativo de ativação (M2), promove a resolução da inflamação, fagocitando detritos celulares, removendo sinapses danificadas e liberando fatores neurotróficos que auxiliam na reparação tecidual e na neurogênese. Os astrócitos também participam da manutenção da barreira hematoencefálica (BBB) e ajudam a regular o ambiente extracelular para garantir a sobrevivência neuronal.

Assim, embora as células do sistema imune no cérebro possam contribuir para a inflamação e o dano neural, elas são igualmente essenciais para os processos

de reparação e neuroproteção, destacando a dualidade de suas funções no SNC (Figura 1-21).

Figura 1-21. Tipos de células imunológicas profissionais no cérebro.



Os principais tipos de células encontradas no cérebro e os principais marcadores distintos que elas podem expressar (embora nem sempre simultaneamente), em diferentes condições. Os principais estados de diferenciação de um determinado tipo de célula e os marcadores significativos associados a cada um deles são mostrados como uma célula “dividida”.

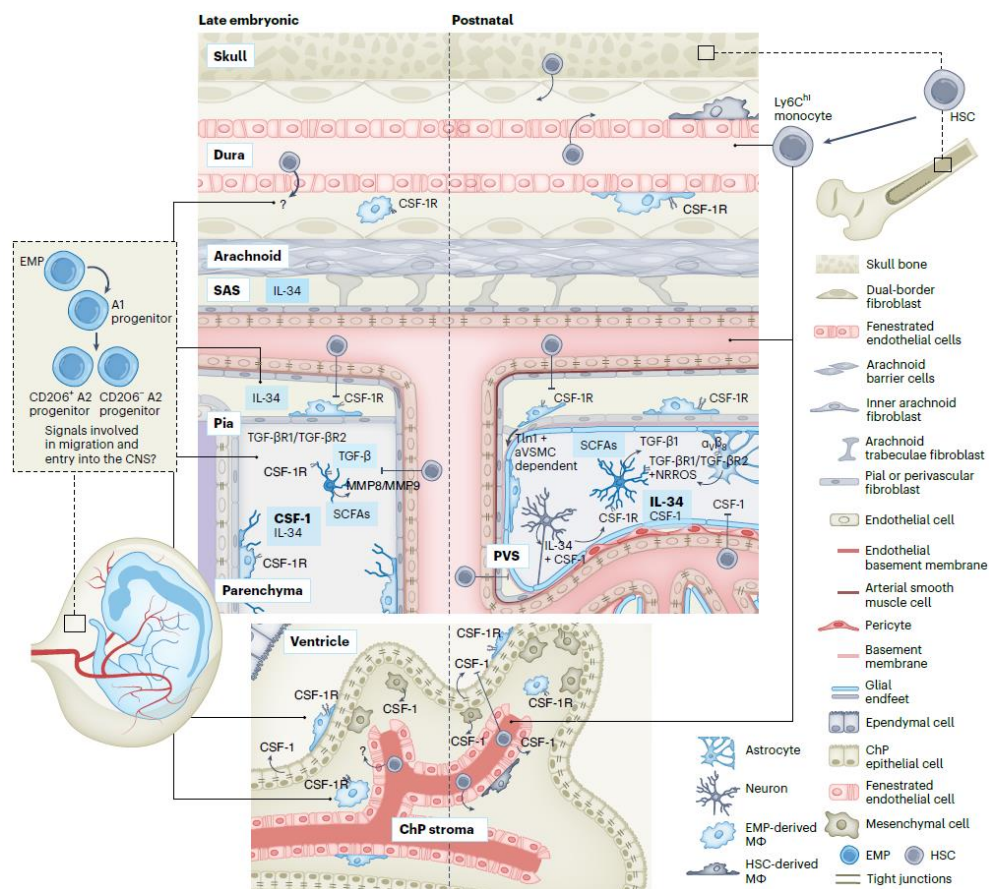
Ab, anticorpos; Ach, acetilcolina; AReG, anfiregulina; ARG1, arginase-1; CCL, quimiocina ligante (motivo C-C); CCR, receptores de quimiocinas; CXCL, quimiocina ligante (motivo C-X-C); eOMeS, eomesodermina; GFs, fatores de crescimento; GITR, receptor do fator de necrose tumoral induzido por glicocorticoides; GZM, granzima; Hist, histamina; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1; IL-33R, receptor de IL-33; KLRG1, receptor G1 semelhante à lectina de células assassinas; Lag-3, gene de ativação de linfócitos 3; LT, leucotrienos; LFA-1, antígeno associado à função de linfócitos 1; LYVE1, receptor 1 de hialuronano endotelial de vasos linfáticos; MMP, metaloproteínas da matriz; MPO, mieloperoxidase; mROS, espécies reativas de oxigênio mitocondriais; Ne, elastase de neutrófilos; NeT, armadilha extracelular de neutrófilos; NGF, fator de crescimento nervoso; NT-3, neurotrofina 3; pG, prostaglandinas; ppAR- γ , receptor ativado por proliferador de peroxissoma- γ ; VLA-4, integrina α 4 β 1; 5-HT2c, receptor de 5-hidroxitriptamina 2c; 5-HT7, receptor de 5-hidroxitriptamina 7.

FONTE: CROESE; CASTELLANI; SCWARTZ, 2021, p.1.086.

1.10.2 Hematopoiese e Sistema Nervoso Central (SNC)

A Figura 1-22, abaixo, mostra que a relação entre a hematopoiese e o sistema nervoso central (SNC) envolve complexa rede de interações entre células progenitoras hematopoiéticas (HSPCs), neurotransmissores e células imunes. Essas interações são cruciais para manutenção da homeostase e para a resposta ao estresse fisiológico e patológico.

Figura 1-22. Estabelecimento de células mieloides do SNC no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).



No início, os macrófagos do SNC derivam de precursores hematopoiéticos embrionários (EMPs) formados no saco vitelino extra-embriônico, que migram pela vasculatura e chegam ao neuroectoderma a partir de E9.5. A sinalização necessária para a entrada desses progenitores no SNC ainda não é totalmente compreendida. Todos os macrófagos do SNC dependem dos ligantes CSF-1 e IL-34 para sua sobrevivência e proliferação; essas moléculas são produzidas por diferentes células durante o desenvolvimento. A microglia, principal célula imunológica do SNC, requer TGF-β para seu desenvolvimento e homeostase, sendo também uma fonte de TGF-β. Macrófagos perivasculares surgem no período perinatal através da migração de macrófagos leptomeníngeos, dependentes de sinalização mediada por talina 1 (Tln1) e pela presença de células musculares lisas arteriais. Os primeiros macrófagos são detectados no sistema ventricular e no plexo coroide (ChP) a partir de E10.5. Monócitos Ly6Chi derivados de células-tronco hematopoiéticas (HSC) são potenciais progenitores de macrófagos residentes em tecidos, mas, no SNC, apenas os macrófagos da dura-máter e os do estroma do ChP apresentam integração substancial de células derivadas de HSC durante o desenvolvimento e a homeostase.

FONTE: AMANN; MASUDA; PRINZ, 2023, p.398.

A modulação da resposta imune pelo SNC, particularmente através de neurotransmissores, tem um impacto significativo na homeostase imunológica e na resposta a doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. A interação entre leucócitos e neurotransmissores, e a influência dessas interações na função imunológica, é uma área emergente de pesquisa que oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias direcionadas (AMANN; MASUDA; PRINZ, 2023).

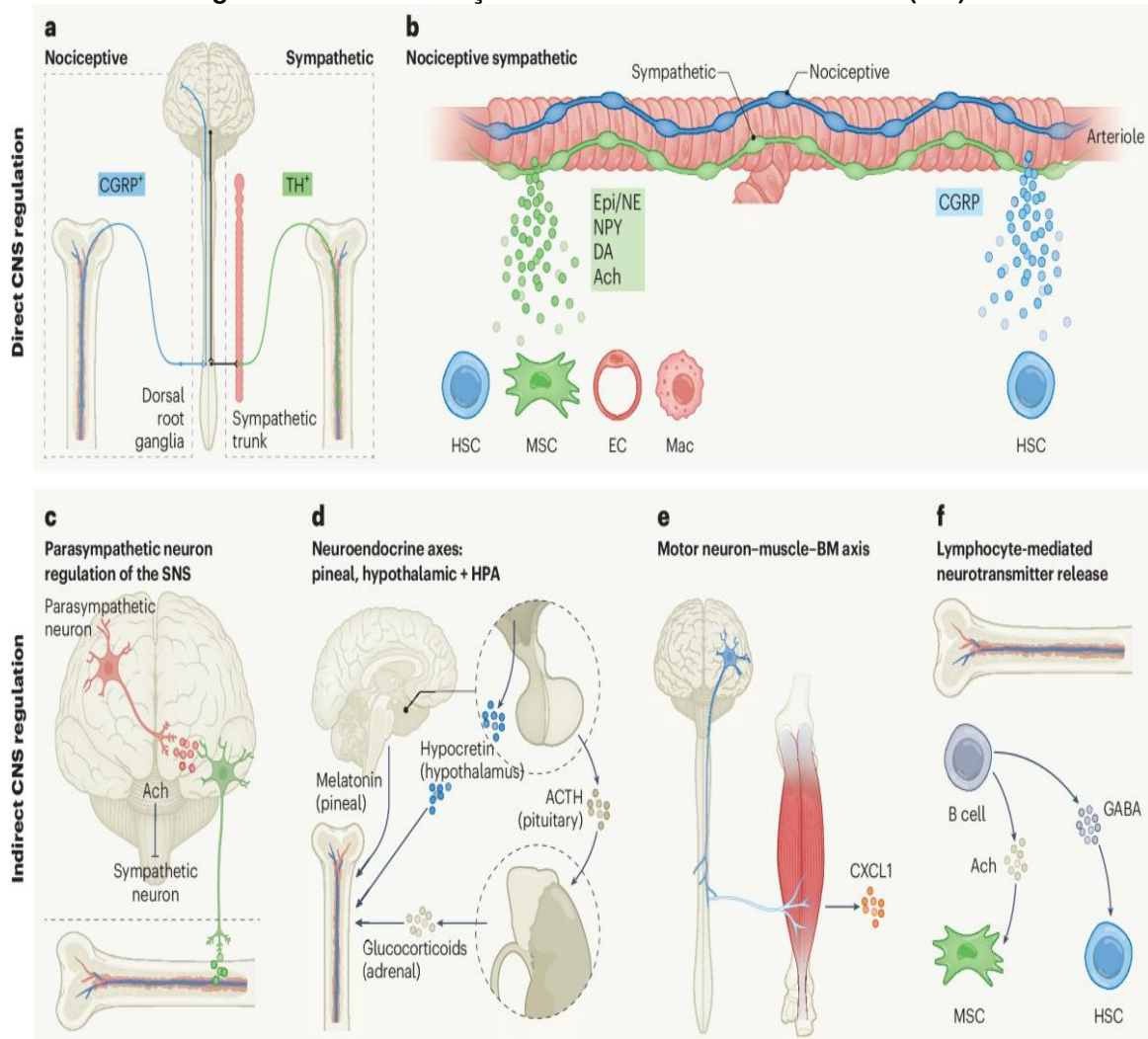
O papel dos neurotransmissores, particularmente a dopamina e a acetilcolina, na regulação da hematopoiese e na modulação da resposta imunológica tem implicações profundas para a compreensão de como o sistema nervoso e o sistema hematopoiético interagem (KAPOOR et al., 2022; SCHLOSS et al., 2022), conforme ilustrado na Figura 1-23). A dopamina, além de sua função clássica no controle motor e no processamento de recompensas, modula a proliferação de HSPCs e influencia a resposta do sistema imunológico, especialmente em condições de estresse e inflamação (KAPOOR et al., 2022).

A acetilcolina, por sua vez, regula a produção de células imunológicas e hematopoiéticas, limitando a proliferação excessiva durante respostas inflamatórias (SCHLOSS et al., 2022). Essas descobertas são especialmente relevantes no contexto de transtornos psiquiátricos, como a depressão, onde a regulação inadequada dos neurotransmissores pode contribuir para a disfunção imunológica observada nesses pacientes (YU et al., 2024).

Em modelos de *Drosophila*, a dopamina tem sido demonstrada como um regulador central da proliferação das HSPCs e do crescimento de órgãos hematopoiéticos, como a glândula linfática, destacando a sua importância na resposta do organismo a diferentes tipos de estresse (KAPOOR et al., 2022).

A acetilcolina derivada de linfócitos B desempenha um papel crucial na limitação da hematopoiese, modulando a produção de células imunológicas em resposta a condições inflamatórias. Esta descoberta revela uma nova dimensão na interação entre o sistema nervoso e o sistema hematopoiético, indicando que neurotransmissores podem atuar como moduladores chave da função imunológica em condições de estresse e inflamação (SCHLOSS et al., 2022). Essas descobertas são particularmente importantes no contexto da depressão, onde há uma clara disfunção imunológica que pode estar ligada à regulação inadequada por neurotransmissores.

Figura 1-23. Comunicação entre o SNC e a medula óssea (BM).



a. A medula óssea é diretamente inervada por nervos nociceptivos e simpáticos, identificados pela imunomarcação de CGRP e tirosina hidroxilase (TH), respectivamente. **b.** Os nervos nociceptivos sinalizam diretamente para as células-tronco hematopoéticas (HSCs) via CGRP, enquanto os nervos simpáticos sinalizam tanto para as HSCs quanto para as células do nicho por meio de múltiplos transmissores, incluindo epinefrina (Epi) e noradrenalina (NE), neuropeptídeo Y (NPY), dopamina (DA) e acetilcolina (ACh). **c.** Embora não inerve diretamente a medula óssea, o sistema nervoso parassimpático atua no cérebro para silenciar os circuitos simpáticos e reduzir o tônus simpático na medula óssea. **d.** Vários hormônios neuroendócrinos comunicam-se com a medula óssea, incluindo melatonina (da glândula pineal), hipocretina (do hipotálamo) e glicocorticoides (da glândula adrenal) via liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. **e.** Os neurônios motores também enviam sinais para a medula óssea através da produção de CXCL1 pelo músculo, que atua na medula óssea para induzir a mobilização rápida de neutrófilos. **f.** Por fim, células B residentes na medula óssea sintetizam e liberam localmente o neurotransmissor GABA, que sinaliza diretamente para as HSCs, e acetilcolina, que sinaliza para as células-tronco mesenquimais (MSCs). SNS, sistema nervoso simpático; Mac, macrófago.

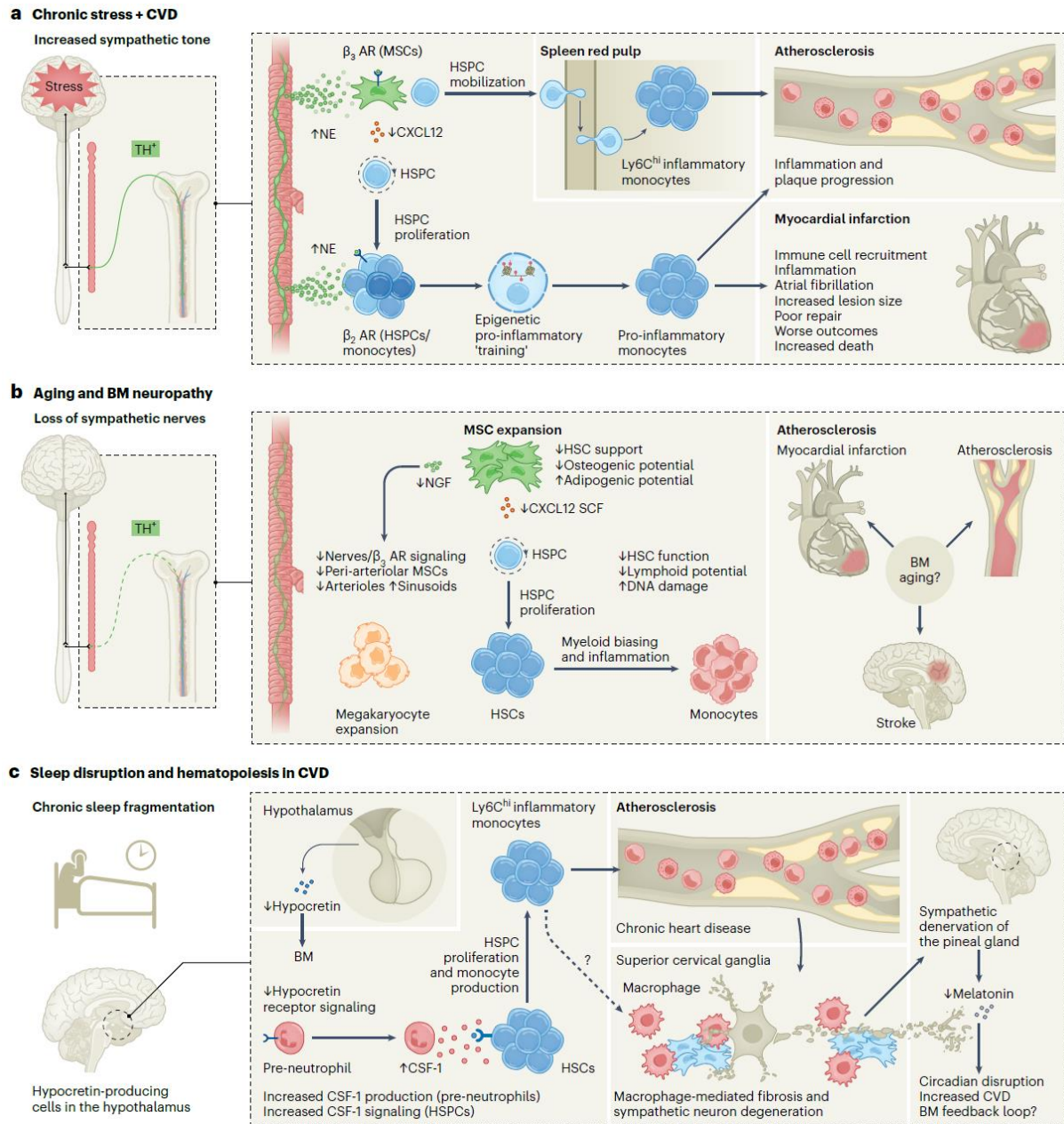
FONTE: CARPENTER; MARYANOVICH, 2024, p.654.

O estresse crônico, o envelhecimento, o diabetes e distúrbios relacionados ao sono têm impactos significativos na comunicação entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e a hematopoiese, influenciando o risco de doenças cardiovasculares (DCV).

O estresse crônico aumenta o tônus simpático, liberando noradrenalina na medula óssea e mobilizando células imunes inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e infarto do miocárdio. Envelhecimento e diabetes também afetam a medula óssea, levando à degeneração dos nervos simpáticos, à expansão de células-tronco mesenquimais e a uma alteração na produção de células-tronco hematopoiéticas, potencialmente afetando o risco de DCV.

Além disso, distúrbios como a fragmentação crônica do sono reduzem a produção de hipocretina, promovendo a liberação de fatores que aumentam o número de monócitos inflamatórios e aceleram a aterosclerose. As doenças cardíacas crônicas podem causar infiltração de macrófagos em gânglios cervicais e levar à degeneração dos nervos simpáticos da glândula pineal, resultando em interrupções nos ritmos circadianos, que também contribuem para o agravamento das DCV (Figura 1-24).

Figura 1-24. Sinais do SNC e hematopoiese em resposta ao estresse, envelhecimento e doenças cardiovasculares (DCV).



a. O estresse crônico aumenta o tônus simpático, liberando noradrenalina (NE) na medula óssea, o que reduz CXCL12 e mobiliza células-tronco hematopoiéticas (HSPCs) para o baço, gerando monócitos inflamatórios Ly6Chi que contribuem para a formação de placas ateroscleróticas. A NE também causa reprogramação epigenética pró-inflamatória, agravando a aterosclerose e o infarto do miocárdio. **b.** Envelhecimento e diabetes causam degeneração dos nervos simpáticos da medula óssea, levando à expansão de células-tronco mesenquimais (MSCs) e diminuição do suporte às células-tronco hematopoiéticas (HSCs), resultando em proliferação e viés mieloide, embora o impacto na DCV ainda seja pouco estudado. **c.** Fragmentação crônica do sono reduz a produção de hypocretina, aumentando CSF-1 e monócitos Ly6Chi, que aceleram a aterosclerose. Doenças cardíacas crônicas também causam infiltração de macrófagos nos gânglios cervicais, levando à degeneração dos nervos simpáticos da glândula pineal e à disrupção circadiana.

FONTE: CARPENTER; MARYANOVICH, 2024, p.656.

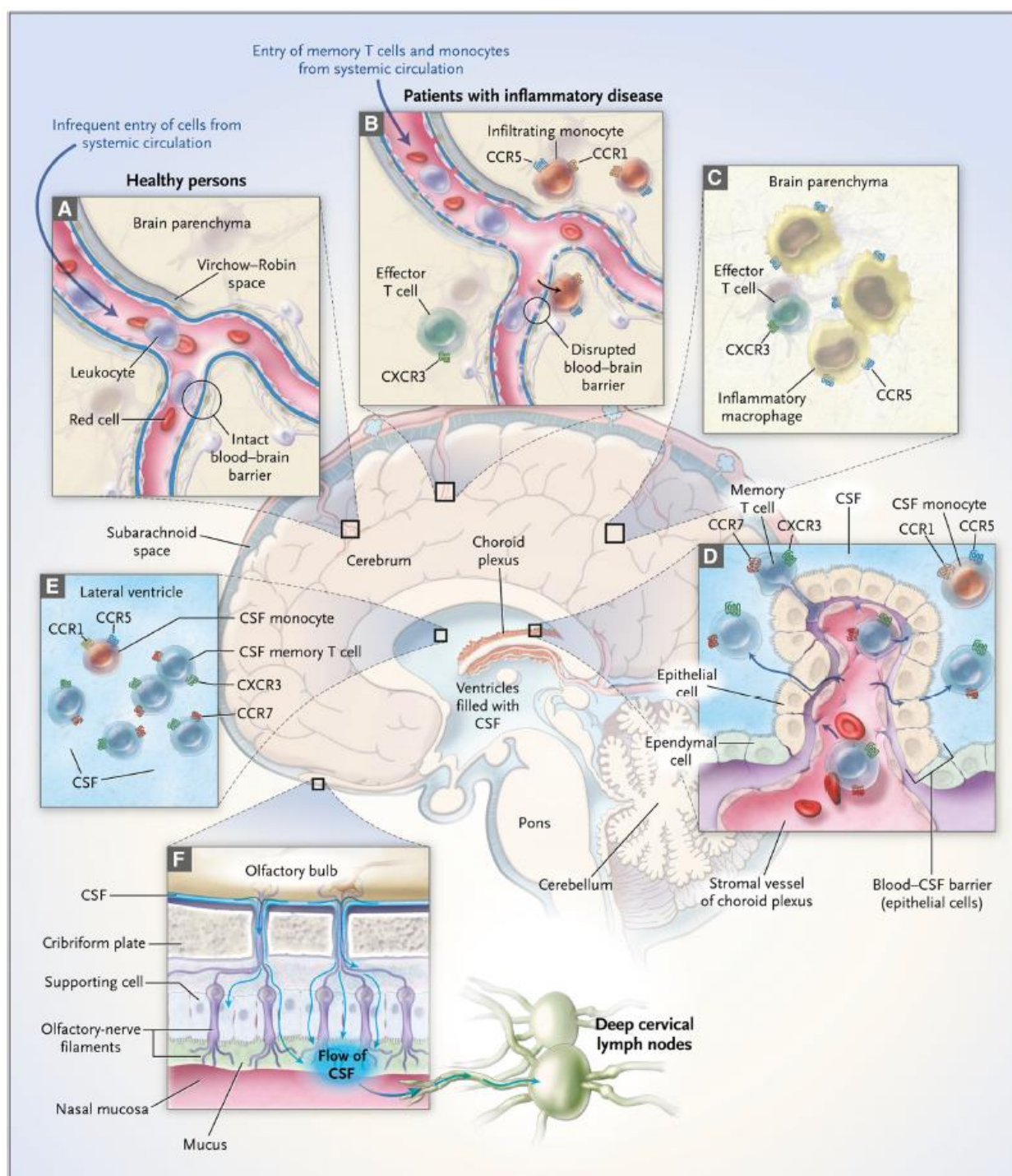
Em pacientes com TDM, observam-se alterações significativas nos níveis de linfócitos T auxiliares CD4+ e células T reguladoras (Treg), sugerindo que a disfunção imunológica desempenha um papel central na patogênese da depressão (YU et al., 2024; SINGH et al., 2022). A relação entre o sistema imunológico e os neurotransmissores pode explicar a ligação entre o estresse crônico, a inflamação e o desenvolvimento de TDM, destacando a importância de estudar essas interações para desenvolver novas abordagens terapêuticas (vide Figura 1-25).

A infiltração de células imunes no SNC, especialmente células mieloides, é um mecanismo crítico tanto em condições normais quanto patológicas. A micróglia, a principal célula imune residente do SNC, desempenha um papel central na mediação da neuroinflamação, respondendo a sinais de danos teciduais e patógenos (AMANN; MASUDA; PRINZ, 2023; SILVIN; QIAN; GINHOUX, 2023). Além da micróglia, outras células mieloides, como macrófagos derivados da medula óssea do crânio e das vértebras, contribuem para a resposta imunológica do SNC, especialmente durante eventos inflamatórios ou infecciosos (CUGURRA et al., 2021).

A descoberta de que o fluido cerebrospinal (CSF) pode acessar diretamente a medula óssea do crânio através de canais durais introduziu uma nova perspectiva sobre a comunicação entre o SNC e o sistema hematopoiético. Este mecanismo permite que o CSF, carregando sinais inflamatórios, influencie diretamente a hematopoiese na medula óssea do crânio, modulando a produção de células imunes que podem então migrar para o SNC em resposta a infecções ou lesões (MAZZITELLI et al., 2022). Durante a meningite bacteriana, por exemplo, o CSF pode desencadear uma hematopoiese de emergência, destacando a importância dessa via na resposta imune do SNC (POULOUS et al., 2022).

O nicho linfopoiético nas meninges é outro exemplo notável de como o SNC regula a função imunológica local. Este nicho, composto por células B que migraram da medula óssea do crânio para as meninges, desempenha um papel crítico na imunovigilância do SNC (BRIOSCHI et al., 2021). As células B meníngeas, ao interagir com o microambiente local, são essenciais para a resposta imune, especialmente durante inflamações crônicas ou doenças infecciosas do SNC.

Figura 1-25. Paciente com doença inflamatória.



As células T de memória central do líquido cefalorraquidiano (LCR) são mediadoras da vigilância imunológica do sistema nervoso central.

FONTE: RANSOHOFF; SCHAFFER; VICENT; BLACHÈRE; BAR-OR, 2015, p.898.

A interação entre a hematopoiese e o SNC é ainda mais complexa quando se considera o desenvolvimento embrionário das HSPCs. As HSPCs emergem na região da aorta-gônada-mesonefro (AGM), onde interações assimétricas de sinalização, mediadas por vias como Sonic Hedgehog (Shh) e Stem Cell Factor (SCF), são essenciais para a emergência e maturação dessas células (SOUILHOL et al., 2016). Essas interações são fundamentais para garantir a formação de um sistema hematopoiético funcional que possa responder adequadamente a desafios imunológicos ao longo da vida.

Além dos papéis clássicos das células imunes no SNC, as redes regulatórias genéticas (GRNs) desempenham um papel crucial na regulação da hematopoiese, influenciando a função das HSPCs e sua capacidade de responder a sinais externos, incluindo aqueles provenientes do sistema nervoso. A metilação de RNA é uma modificação epigenética importante que regula a expressão gênica em HSPCs e está fortemente associada ao desenvolvimento de malignidades hematológicas (ZHAO et al., 2023; YAO et al., 2021). Essas modificações epigenéticas, ao alterar a expressão gênica, podem contribuir para a disfunção hematopoiética e a progressão de doenças hematológicas.

Os mecanismos epigenéticos, como a metilação de RNA, são fundamentais para a regulação da hematopoiese. Alterações na metilação de RNA podem impactar diretamente a função das HSPCs, contribuindo para a manutenção da homeostase hematopoiética ou, em condições patológicas, para a oncogênese. A compreensão dessas interações é crucial para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas, especialmente para o tratamento de malignidades hematológicas (ZHAO et al., 2023; YAO et al., 2021).

A epigenética, incluindo a modulação da metilação de RNA e outras modificações de histonas, é uma área de particular interesse na pesquisa de malignidades hematológicas. Essas modificações epigenéticas não apenas regulam a expressão gênica em HSPCs, mas também influenciam a resposta dessas células a sinais do microambiente, como aqueles provenientes do SNC (ZHAO et al., 2023). Estudar essas interações oferece novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias inovadoras que possam interferir nesses processos patológicos.

A regulação da hematopoiese é mediada por uma complexa rede de sinais genéticos e epigenéticos que controlam a expressão gênica e a atividade das células-

tronco hematopoiéticas (HSPCs). A manutenção da homeostase hematopoiética, bem como a capacidade do organismo de responder a desafios imunológicos, depende da modulação precisa dessas redes. Um dos principais mecanismos epigenéticos envolvidos é a metilação de RNA, particularmente a modificação N6-metiladenosina (m6A), que influencia diretamente a expressão gênica pós-transcricional em HSPCs (ZHAO et al., 2023). Esta modificação desempenha um papel crucial na regulação do ciclo celular, diferenciação e auto renovação das HSPCs, sendo essencial para a manutenção da integridade hematopoiética ao longo da vida.

A metilação de RNA é controlada por um grupo específico de enzimas conhecidas como “escritores”, “apagadores” e “leitores”. Entre os “escritores”, as metiltransferases METTL3 e METTL14 são responsáveis pela adição de m6A ao RNA, enquanto os “apagadores”, como FTO e ALKBH5, removem essa modificação. Os “leitores”, incluindo as proteínas YTHDF1 e YTHDF2, reconhecem e se ligam à m6A, modulando o destino do RNA, como sua estabilidade e tradução (ZHAO et al., 2023). Essas interações complexas determinam o destino de HSPCs e sua capacidade de responder a sinais hematopoiéticos e imunológicos.

Alterações na metilação de RNA estão associadas ao desenvolvimento de malignidades hematológicas, como leucemias e linfomas. A disfunção na regulação da m6A pode levar à desregulação de genes críticos para a diferenciação e proliferação das HSPCs, contribuindo para a transformação maligna (YAO et al., 2021). Por exemplo, em leucemia mieloide aguda (LMA), foi demonstrado que a superexpressão de METTL3 promove a proliferação de células leucêmicas e bloqueia a diferenciação celular, destacando a importância dessa modificação na patogênese da doença.

Além disso, a metilação de RNA interage com outras modificações epigenéticas, como a metilação de DNA e as modificações de histonas, criando uma rede integrada de controle epigenético que modula a expressão gênica em HSPCs. Essas interações epigenéticas são essenciais para a manutenção da identidade celular e a capacidade de resposta a sinais externos, como aqueles provenientes do microambiente da medula óssea e do sistema nervoso central (SNC) (ZHAO et al., 2023). A modulação dessas redes epigenéticas oferece potenciais terapêuticos promissores, especialmente em doenças hematológicas onde a desregulação epigenética desempenha um papel central.

A compreensão dos mecanismos pelos quais a metilação de RNA e outras modificações epigenéticas regulam a hematopoiese é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Estratégias que visam reverter a metilação anormal de RNA ou modular a atividade das enzimas envolvidas na adição e remoção de m6A estão sendo investigadas como potenciais tratamentos para leucemias e outras malignidades hematológicas (ZHAO et al., 2023). Além disso, a exploração dessas vias epigenéticas pode revelar novos biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico de doenças hematológicas, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas.

A pesquisa contínua nessa área promete expandir significativamente a compreensão científica da regulação epigenética na hematopoiese e suas implicações na saúde e na doença. A manipulação das redes epigenéticas que controlam a expressão gênica em HSPCs pode não apenas prevenir ou reverter a disfunção hematopoiética, mas também oferecer novas estratégias para a regeneração hematopoiética em contextos clínicos, como transplantes de medula óssea e terapias contra o câncer (YAO et al., 2021). Dessa forma, a metilação de RNA e outras modificações epigenéticas emergem como alvos críticos para o desenvolvimento de terapias inovadoras que possam melhorar significativamente os resultados clínicos em doenças hematológicas.

Além das interações entre neurotransmissores e HSPCs, a comunicação bidirecional entre o SNC e o sistema hematopoiético, mediada por vias como o acesso do CSF à medula óssea do crânio, desempenha um papel crucial na regulação da resposta imunológica local. Este mecanismo é particularmente importante em condições de neuroinflamação, onde a modulação da hematopoiese pode influenciar a progressão da doença (MAZZITELLI et al., 2022; POULOUS et al., 2022).

Sumarizando, é possível afirmar que a relação entre a hematopoiese e o sistema nervoso central (SNC) é caracterizada por uma intrincada rede de interações moleculares e celulares que regulam a função imunológica e hematopoiética de maneira integrada. As células progenitoras hematopoiéticas (HSPCs) não operam isoladamente; ao contrário, são influenciadas por sinais derivados de neurotransmissores como a dopamina e a acetilcolina, que modulam processos cruciais, incluindo proliferação, diferenciação e resposta a estímulos inflamatórios. Essas interações sugerem que o SNC exerce um controle direto e contínuo sobre a

hematopoiese, ajustando a produção de células imunes conforme as demandas fisiológicas e patológicas (AMANN; MASUDA; PRINZ, 2023).

As interações entre leucócitos e neurotransmissores no microambiente da medula óssea e do SNC revelam um nível adicional de complexidade na regulação imunológica. Essas interações não só influenciam a resposta imune imediata, mas também têm implicações a longo prazo na plasticidade do sistema hematopoiético, impactando diretamente a homeostase e a capacidade do organismo de responder a doenças inflamatórias crônicas, neurodegenerativas e malignidades hematológicas (ZHAO et al., 2023).

A regulação epigenética, particularmente através da metilação de RNA, emerge como um mecanismo central nessa rede de controle. As modificações epigenéticas não apenas mantêm a identidade funcional das HSPCs, mas também permitem a adaptação dinâmica da hematopoiese em resposta a sinais extrínsecos, incluindo aqueles derivados do SNC. Esse controle epigenético, ao integrar sinais ambientais e intrínsecos, proporciona uma capacidade de resposta ajustada às necessidades específicas do organismo, desde a manutenção da homeostase até a resposta a eventos patológicos (ZHAO et al., 2023).

Por esta razão, a pesquisa nas interseções entre hematopoiese, regulação neural e epigenética não apenas aprofunda a compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes, mas também abre perspectivas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas inovadoras. Essas intervenções podem ser direcionadas para a modulação precisa das vias hematopoiéticas e imunológicas, com aplicações que variam do tratamento de doenças hematológicas malignas à mitigação dos efeitos de transtornos neuropsiquiátricos e neuroinflamatórios (AMANN; MASUDA; PRINZ, 2023; ZHAO et al., 2023).

No caso específico da presente investigação, a relação entre hematopoiese, SNC e regulação epigenética ganha uma dimensão adicional quando se considera o impacto desses processos na depressão. Transtornos depressivos, como o transtorno depressivo maior (MDD), estão cada vez mais sendo compreendidos não apenas como desordens neurológicas, mas também como condições profundamente enraizadas em disfunções imunológicas e hematopoiéticas.

Alterações nos níveis de células imunes, como os linfócitos T reguladores (Treg) e as células T auxiliares CD4+, têm sido consistentemente observadas em

pacientes com MDD, sugerindo que a inflamação crônica e a desregulação imunológica desempenham papéis críticos na patogênese da depressão (YU et al., 2024; SINGH et al., 2022). A interação entre neurotransmissores e HSPCs, mediada por mecanismos epigenéticos como a metilação de RNA, pode influenciar diretamente essa disfunção imunológica, exacerbando a inflamação e contribuindo para os sintomas depressivos.

Assim, a exploração dessas interações não apenas oferece novas perspectivas para o tratamento da depressão, mas também sugere que intervenções direcionadas ao sistema imunológico e à regulação epigenética podem ser estratégias eficazes para mitigar os efeitos da depressão e melhorar a resposta ao tratamento (AMANN; MASUDA; PRINZ, 2023; ZHAO et al., 2023).

2 HIPÓTESE E OBJETIVOS

2.1 Hipótese.

A hipótese central deste estudo é que a análise integrativa dos dados genômicos e transcriptômicos pode revelar processos neuroimunológicos que contribuem para a patogênese do Transtorno Depressivo Maior (TDM), identificando genes que podem servir como biomarcadores e alvos terapêuticos.

2.2 Objetivo Principal.

O objetivo principal deste estudo é elucidar os mecanismos moleculares subjacentes ao TDM por meio de uma análise integrativa dos dados genômicos e transcriptômicos, com o intuito de identificar biomarcadores e alvos terapêuticos que possam melhorar o diagnóstico e o tratamento do TDM.

2.2.1 *Objetivos Específicos.*

- I. Identificar e caracterizar genes diferencialmente expressos (DEGs) associados ao TDM em diferentes conjuntos de dados transcriptômicos.
- II. Comparar os DEGs com genes significativamente associados à depressão (GSLD) identificados em estudos de associação genômica ampla (GWAS) para revelar processos biológicos comuns.
- III. Avaliar a capacidade dos genes neuroimunológicos interconectados em diferenciar pacientes com TDM de controles saudáveis, indicando seu potencial como biomarcadores.
- IV. Estimar a probabilidade de desenvolvimento do TDM com base na expressão gênica, destacando genes específicos que possam ter um papel significativo na doença.
- V. Realizar uma análise de “*rede de doenças*” (*diseasome*) para mapear o contexto de doença mais amplo dos genes de interesse, destacando seus papéis multifacetados na saúde humana.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Curadoria de Dados e análise da intercessão dos dados genômicos e transcriptômicos associados a depressão

3.1.1 Dados Genômicos

Para a identificação das alterações genéticas associadas ao TDM, foram utilizados, como referência, os genes associados a depressão, em todo o genoma, conforme recentemente publicado por Als et al., (2023)(ALS et al., 2023) Essa associação foi determinada utilizando o pacote *Multi-Marker Analysis of GenoMic Annotation* (MAGMA), conforme implementado na plataforma FUMA (do inglês, *Functional Mapping and Annotation of Genome-Wide Association Studies*) v.1.3.6^a (FUNCTIONAL MAPPING AND ANNOTATION OF GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES, [s.d.]; WATANABE et al., 2017). Essa abordagem caracterizou 411 genes significativamente associados a depressão, após correção de Bonferroni para o número de genes testados

3.1.2 Dados transcriptômicos

Os estudos elegíveis foram identificados utilizando PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> e Gene Expression Omnibus (GEO) (HOME - GEO - NCBI, [s.d.]) para pesquisar publicações revisadas por pares, indexadas pelos termos “transtorno depressivo maior” e “humano”. Foram encontrados 23 estudos que relataram dados transcricionais de todo o genoma. Alguns desses estudos foram posteriormente excluídos com base nos seguintes critérios: 1) estudos disponíveis apenas em artigos originais e não nas bases de dados (n = 6), 2) estudos de snRNA-Seq (sequenciamento de célula única) (n = 1), 3) estudos que abordavam outras categorias de depressão que não fossem TDM (n = 1), 4) conjuntos de dados de neurônios, astrócitos e linhas celulares de linfócitos B imortalizadas (n = 11) e 5) conjuntos de dados com menos de 50 DEGs significativos (n = 1). Este processo

resultou em 4 conjuntos de dados elegíveis, publicados originalmente em 4 artigos, que estavam acessíveis para reanálise.

Os conjuntos de dados incluídos no estudo foram: Córtex Cingulado Anterior: Oh, H. et al. (2022) - GSE193417 (OH et al., 2022) and Ramaker, R. C. et al. (2017) GSE80655 (RAMAKER et al., 2017); PBMCs/PBLs: Cathomas, F. et al. (2022) - GSE18855 (CATHOMAS et al., 2022) and Trang Le, et al. (LE, 2018) – dados disponíveis em <https://github.com/insilico/DepressionGeneModules>. Além disso, também inserimos os genes meta-significantes identificados por Wittenberg G. M. et al. (2020) (WITTENBERG et al., 2020), avaliou vários conjuntos de dados de diferentes sequenciamentos para robustecer nossas análises.

3.1.3 Análise de expressão diferencial

As contagens de leitura foram transformadas em $\log_2$ counts per million (CPM), e os genes diferencialmente expressos (DEGs) entre os grupos foram identificados por meio do pipeline DESeq2 utilizando o R (v. 4.3.2) (LOVE; HUBER; ANDERS, 2014), quando o valor de p-ajustado $< 0,05$, para que apenas as alterações de expressão mais robustas e estatisticamente significativas fossem consideradas na análise.

3.1.4 Análise de Enriquecimento Funcional

Foi realizada a análise de enriquecimento funcional dos processos biológicos (BPs) através da análise de ontologia gênica. Para isso, utilizaram-se os 31 genes em comum entre os dados genômicos e transcriptômicos associados à depressão. Os processos biológicos (BPs) foram identificados utilizando o pacote clusterProfiler (YU et al., 2012) via programação em R. Os BPs enriquecidos foram gerados de acordo com p-ajustado $< 0,05$. Também se lançou mão do *clusterProfiler* para obter gráficos de pontos (dot plots), os quais foram utilizados para visualizar a significância e a magnitude do enriquecimento dos termos biológicos, facilitando a interpretação dos resultados.

Além disso, recorreu-se aos gráficos de rede (*networks*), que ajudam a ilustrar as interações entre os termos enriquecidos e os DEGs, utilizando o pacote ggnet2

(BRIATTE, 2016) (descrito abaixo). Essa abordagem oferece visão abrangente das relações biológicas complexas. Tal abordagem integrativa, combinando análise de enriquecimento ontológico com visualização avançada, proporciona compreensão aprofundada dos processos biológicos subjacentes à depressão. Ao identificar e visualizar os termos biológicos enriquecidos, pode-se inferir potenciais mecanismos patológicos, identificar novos alvos terapêuticos para a doença e potenciais marcadores biológicos importantes para entender os mecanismos da MDD.

3.1.5 *Análise das redes genes-BPs*

Para visualizar as interações neuroimunológicas, as associações significativas de enriquecimento de genes (P valor $< 0,05$) foram filtradas; e os processos biológicos (BP) em “Nervoso,” “Imune” ou “Outros”, foram categorizados. Em seguida, criou-se um objeto de rede para exibir as interações (arestas) entre processos biológicos e genes (nós) usando ggnet2 (BRIATTE, 2016) em R. Esta rede destaca os relacionamentos e centralidades dentro do sistema biológico, fornecendo visualização clara de como genes e processos biológicos interagem no contexto da neuroimunologia. Essa abordagem permite entender melhor a complexa interação entre os sistemas nervoso e imunológico.

3.1.6 *Análise dos clusters neuroimunológicos*

Para avaliar as os clusters neuroimunológicos formados por BPs, foi utilizada a ferramenta web “Appyters”, agregada ao EnrichR (KULESHOV et al., 2016). Essa abordagem permite identificar processos biológicos enriquecidos e organiza em clusters em um gráfico de dispersão, facilitando a visualização de suas interações com processos biológicos e entre si, utilizando o algoritmo Leiden para a clusterização. O algoritmo Leiden é aplicado ao gráfico resultante da redução dimensional do UMAP. Especializado em identificar comunidades em gráficos, o algoritmo Leiden discerne clusters de nós densamente conectados.

3.1.7 *Análise de Componentes Principais (PCA)*

A Análise de Componentes Principais (PCA) (RINGNÉR, 2008) com decomposição espectral (LEVER; KRZYWINSKI; ALTMAN, 2017) foi utilizada para avaliar a capacidade de dos transcritos em diferenciar entre pacientes com TDM e controles saudáveis. Esta análise foi conduzida usando a linguagem de programação R, especificamente utilizando as funções `prcomp` e `princomp` do pacote `factoextra` (GALILI, 2015; KASSAMBARA; MUNDT, [s.d.]; LÊ; JOSSE; HUSSON, 2008). Essas ferramentas facilitam a análise de componentes principais, decompondo o conjunto de dados em componentes principais, o que ajuda a visualizar e entender a variância dentro dos dados, avaliando assim a eficácia dos genes em distinguir entre os diferentes grupos.

3.1.8 *Análise de Correlação entre os DEGs*

Para a análise multivariada das correlação entre os DEGs em cada grupo (controles e TDM), conforme previamente descrito (CABRAL-MARQUES et al., 2022). Essa abordagem permitiu identificar e visualizar as correlações entre diferentes DEGs dentro de cada grupo. O pacote `corrgram` (CRAN: PACKAGE CORRGRAM, [s.d.]; FRIENDLY, 2002) foi usado para criar gráficos de correlação, que fornecem representação visual clara das relações entre os DEGs. O pacote `psych` (WILLIAM REVELLE, 2024) foi empregado para calcular as correlações e realizar análises estatísticas adicionais, enquanto o `inlmisc` (FISHER, 2020) facilitou a manipulação e apresentação dos dados. Além disso, as correlações entre os DEGs também foram visualizadas no formato de *networks* circulares utilizando o pacote `qgraph` (RPUBS - COLLECTION OF CORRELATION MATRIX, [s.d.]).

3.1.9 *Análise fatorial exploratória (EFA)*

Um dos aspectos importantes da análise fatorial exploratória (EFA) é descobrir estruturas subjacentes em problemas do mundo real (MANUKYAN et al., 2014). Especificamente, os métodos R-mode de EFA visam investigar a relação entre

variáveis. O Dandelion Plot é um método inovador para visualização de EFA em modo R (MANUKYAN et al., 2014), proporcionando uma representação mais eficaz dos fatores. Com este método, as variâncias dos fatores e os carregamentos fatoriais podem ser plotados em uma única janela. A representação tanto de positividade quanto de negatividade entre os carregamentos fatoriais é outra força do método. Esta abordagem permitiu identificar e interpretar sistematicamente as associações entre genes e suas correlações no contexto do TDM.

3.1.10 Efeito relativo da expressão gênica sobre a TDM

O efeito relativo da expressão dos genes NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3 no fenótipo da TDM foi avaliado usando Análise de Variância Multivariada (MANOVA, do inglês: “Multivariate Analysis of Variance”). A análise estatística foi realizada utilizando os pacotes R *npmv* (ELLIS et al., 2017) e *reshape* (WICKHAM, 2022) conforme previamente descrito (FREIRE et al., 2021). Essa abordagem permite determinar se há diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação a um conjunto de variáveis dependentes. Isso é útil quando se tem mais de uma variável dependente e suspeita-se que elas possam estar correlacionadas. Além disso, foram calculados intervalos de confiança para os efeitos relativos, usando técnicas de bootstrap, envolvendo 1000 reamostragens. Os dados obtidos foram visualizados utilizando o *ggplot2* (WICKHAM, 2016).

3.1.11 Análise de False discovery rate (FDR)

A análise de Taxa de Descobertas Falsas (FDR, do inglês False discovery rate) (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995) foi conduzida para comparar a expressão gênica entre diferentes diagnósticos, utilizando os pacotes *dplyr* (WICKHAM, 2023), *ggplot2* (WICKHAM, 2016), *rstatix* (KASSAMBARA, 2020) e *ggpubr* (KASSAMBARA, 2023). Inicialmente, o presente estudo agrupou os dados por gene, realizando-se o teste t para comparar a média da expressão entre os diagnósticos e ajustando os valores-p pelo método de FDR. Os resultados foram visualizados com gráficos de boxplot, destacando as diferenças significativas de expressão entre diagnósticos,

utilizando a função ggplot para criar os gráficos e adicionar os valores-p ajustados nos gráficos, permitindo clara interpretação das diferenças de expressão gênica.

3.1.12 Regressão logística binomial

Foi utilizada a regressão logística binomial (HOFFMAN, 2014) para analisar a relação entre a expressão dos quatro genes com variáveis preditoras com FDR < 0,05 (NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3) e o desfecho binário da TDM como condição de controle. A função glm do pacote base do R foi utilizada para a regressão logística. A significância estatística foi determinada utilizando um valor de $p < 0,05$.

3.1.13 Análise do Diseasoma

Para a construção do diseasoma foi utilizado o Dysgenet (PIÑERO et al., 2017), que se consubstancia por ser uma base de dados que integra informações sobre genes e suas associações com diversas doenças genéticas, distúrbios e síndromes, compilando dados de fontes como literatura científica e bancos de dados de variantes genéticas. Este banco de dados organiza tais associações de maneira sistemática, utilizando ontologias de doenças. No estudo em questão, o EnrichR (KULESHOV et al., 2016) – ferramenta de análise bioinformática – foi utilizado para investigar a relação dos genes significativos para a depressão com outras doenças, especialmente transtornos psiquiátricos, acessando o banco de dados Dysgenet (PIÑERO et al., 2017). Os genes identificados foram inseridos no EnrichR (KULESHOV et al., 2016), que realizou uma análise de enriquecimento comparando-os com as anotações do Dysgenet (PIÑERO et al., 2017). Esta abordagem permite identificar e interpretar sistematicamente as associações entre genes e doenças, oferecendo insights sobre os mecanismos genéticos subjacentes a condições complexas como a depressão. A criação e visualização da rede do diseasoma obtido foi realizada utilizando o pacote “ggnet2” (CHEN et al., 2021) do R Studio, que correlaciona os genes com as doenças, distúrbios e síndromes, onde os nós representam os genes e as arestas representam as relações entre eles.

3.1.14 Expressão do PAX6 induzida por estresse

3.1.14.1 Camundongos

Todos os experimentos com animais foram realizados de acordo com o protocolo aprovado pelo IACUC número 2016N000230. Camundongos machos e fêmeas C57BL/6J de oito a doze semanas de idade foram adquiridos do Jackson Laboratory (número da linhagem 000664) e mantidos em um ambiente convencional livre de patógenos específicos no Hale Building for Transformative Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. Os camundongos foram alojados em grupos sob um ciclo padrão de luz (12h claro/escuro) (luzes acesas das 7h às 19h) a 20-23°C e umidade (~50%), com acesso ad libitum à água e comida. Todos os camundongos tinham 2-3 meses de idade no início do confinamento em tubo. Camundongos machos adultos foram utilizados com fundo genético C57Bl/6J (The Jackson Laboratory, #000664).

3.1.14.2 Modelo de Estresse por Restrição Crônica (CRS)

Este método é amplamente utilizado para induzir estresse psicológico em roedores. É frequentemente empregado em estudos que examinam os efeitos do estresse no comportamento, fisiologia e biologia molecular, incluindo modelos de depressão e ansiedade (ref). Os tubos foram lavados com etanol 70% antes de cada uso. Foram perfurados 30-40 furos de ar com uma broca de 1/16" em tubos cônicos de 50 mL (Falcon). Os camundongos foram colocados nos tubos, que foram posicionados horizontalmente em um suporte de tubos por 6 horas todos os dias durante 7 ou 18 dias consecutivos. As sessões de estresse começaram diariamente entre 9-10h da manhã. Após a restrição, os camundongos foram devolvidos às suas gaiolas, e os tubos foram lavados com sabão, água e etanol 70%.

3.1.14.3 Coleta de sangue

O sangue foi retirado da aorta com uma agulha 21G (Becton Dickinson, #305165) e colocado em um tubo de coleta de sangue contendo o anticoagulante

heparina (Becton Dickinson, #365965) sobre gelo. O sangue foi centrifugado a 4°C por 10 minutos a 5000g, e a camada superior, transparente, composta pelo plasma, foi removida.

3.1.14.4 Análise por citometria de fluxo

Brevemente, o sangue foi coletado de camundongos submetidos ao estresse ou animais controle e, em seguida, ressuspenso em 1 mL de tampão de lise ACK (*Thermo Fisher Scientific*) por 5 minutos. As células foram centrifugadas a 1600 rpm por 5 minutos, e os sobrenadantes foram descartados. Em seguida, as células foram coradas para análises de citometria de fluxo utilizando os seguintes corantes/anticorpos: corante de viabilidade Zombie Aqua (1:1000; BioLegend; cat.# 423101) para excluir células mortas, BUV395-anti-CD45 (BD Biosciences; 1:200; cat.# 564616), BUV737-anti-CD3 (BD Biosciences; 1:200; cat.# 612771), PE-Cy7-anti-TCRb (Biolegend; 1:200; cat.# 109222), BV421-anti-TCRgd (Biolegend; 1:200; cat.# 118120), BUV496-anti-CD4 (BD Biosciences; 1:300; cat.# 612952), BV711-anti-CD8 (Biolegend; 1:300; cat.# 100748), AF700-anti-CD19 (Thermo Fisher Scientific; 1:300; cat.# 56-0193-82), APC-anti-CD11b (Biolegend; 1:100; cat.# 101212), BV785-anti-Ly6C (Biolegend; 1:100; cat.# 128041) e AF488-anti-Pax6 (Bioss USA; 1:100; cat.# bs-11204R). Os marcadores de superfície foram corados por 25 minutos a 4°C em HBSS sem Mg^{2+} e Ca^{2+} , com 2% de FCS, 0,4% de EDTA (0,5 M) e 2,5% de HEPES (1M), depois fixados em Cytoperm/Cytofix (eBioscience), e permeabilizados com tampão Perm/Wash Buffer (Thermo Fisher Scientific).

A aquisição foi realizada em um instrumento AURORA (Cytek) usando o software DIVA (BD Biosciences), e os dados foram analisados com o software FlowJo versão 10.1 (TreeStar Inc). Dados de 31.000 células por rato foram processados utilizando R 4.4.0 e RStudio 2024.04.2. Os dados brutos passaram por um pré-processamento rigoroso, incluindo compensação com a biblioteca flowCore, transformação lógica padronizada ($w = 0,5$, $t = 1.000.000$, $m = 4,5$) e normalização z-score para garantir consistência. As células foram então concatenadas com base em um painel de 10 cores: CD3, CD4, CD8, TCR $\gamma\delta$, TCR β , CD11b, CD19, Ly6C, CD45 e PAX6, categorizadas em grupos Controle e Estresse.

A análise diferencial foi realizada usando FlowSOM, focando em marcadores que definem linhagens (CD19, CD3, CD4, CD8, CD11b), identificando quatro meta clusters. A delimitação inicial dos clusters foi guiada por gating manual no Software Kaluza com gráficos Radar. A visualização dimensional por UMAP mostrou a densidade de marcadores e a distribuição populacional entre os grupos e clusters (Figura 1). Boxplots destacaram as diferenças entre os grupos, especialmente no marcador PAX6. Um aumento significativo da expressão de PAX6 foi observado na população CD11b/Ly6C+ (cluster 4) entre os ratos estressados (depressivos) em comparação com os controles, alinhando-se com achados prévio

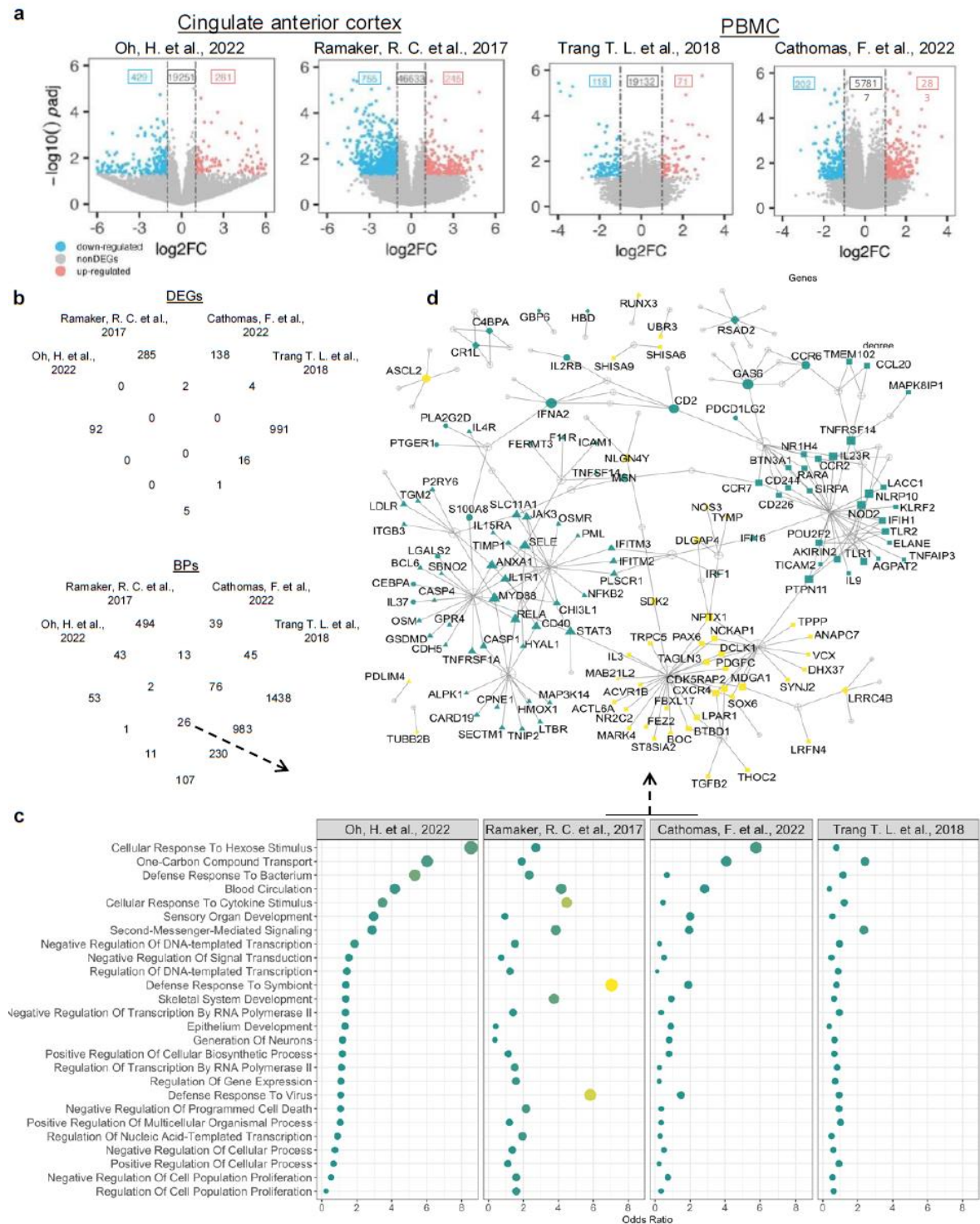
4 RESULTADOS

4.1 A presença de aglomerados de processos biológicos neuroimunológicos em transcriptomas de TDM

Para identificar os DEGs (*Differentially Expressed Genes*) e BPs (*Biological Process*) compartilhados em múltiplos conjuntos de dados de transcriptomas de pacientes com TDM, o que poderia fornecer insights sobre os mecanismos moleculares compartilhados entre o sangue e o córtex cingulado anterior, realizou-se análise integrativa de conjuntos de dados primários disponíveis publicamente no repositório *Gene Expression Omnibus* (GEO). Conduziu-se à análise de expressão diferencial de conjuntos de dados de RNAseq em massa, atendendo aos critérios de elegibilidade estabelecidos para esta pesquisa (ver Materiais e Métodos).

Os gráficos de vulcão (Figura 1a) destacam os DEGs significativos de cada conjunto de dados primários, com vermelho e azul indicando regulação para cima e para baixo, respectivamente. Embora haja apenas alguns DEGs sobrepostos entre pelo menos dois conjuntos de dados e nenhum DEG comum em todos (Figura 1b), foram encontrados muitos processos biológicos (BPs) convergentes na patogênese de TDM (Figura 1c). Entre eles, 76 BPs comuns entre Ramaker et al., 2017, Cathomas et al., 2022, e Trang et al. (LE, 2018), enquanto todos os conjuntos de dados juntos revelaram 26 BPs comuns. Esses BPs incluem a resposta celular ao estímulo de citocinas, sinalização mediada por segundo mensageiro, desenvolvimento de órgãos sensoriais, regulação da expressão gênica e geração de neurônios (Figura 1c). Esses BPs são enriquecidos por uma rede interconectada de DEGs do sangue e do córtex cingulado anterior (Figura 4-1-d).

Figura 4-1. Caracterização de DEGs e processos biológicos comuns, em conjuntos de dados de transcriptoma de sangue e cérebro (córtex cingulado) de pacientes com TDM.



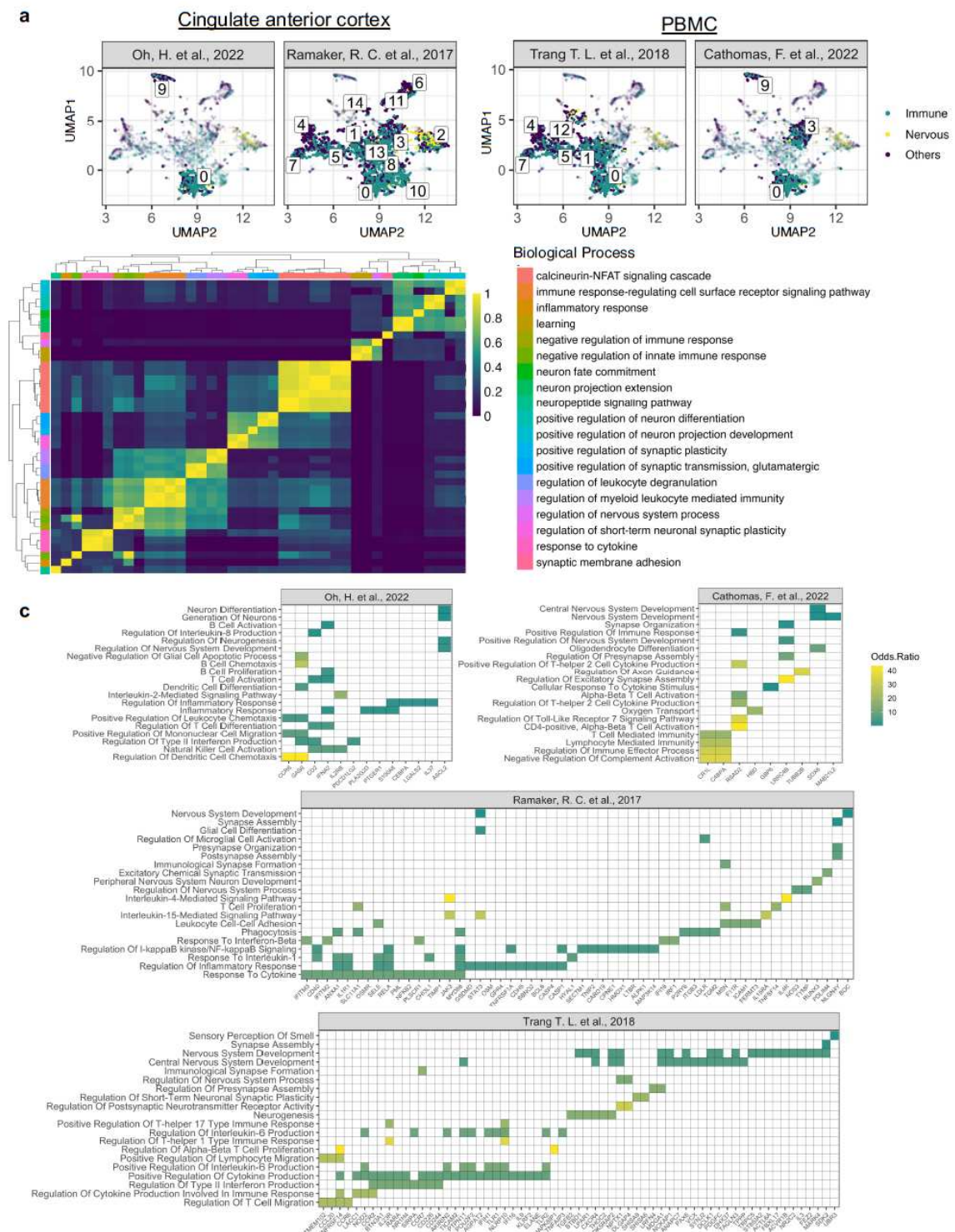
a. Volcano plots mostrando genes diferencialmente expressos (DEGs) up- (vermelho) e down (azul) -regulados nos transcriptomas dos seguintes conjuntos de dados: Oh, H. et al. (2022), Ramaker, R. C. et al. (2017), Trang, T. L. et al. (LE, 2018) e Cathomas, F. et al. (2022). **b.** Diagrama de Venn ilustrando a sobreposição de DEGs e processos biológicos (BPs), destacando as comunicações entre os estudos. **c.** Dotplots mostrando os 26 BPs comuns enriquecidos por DEGs de cada conjunto de dados. **d.** Network dos DEGs relacionados aos 26 BPs comuns, associados ao sistema imunológico e nervoso.

Fonte: Elaborado pelos autores

A seguir, para explorar o agrupamento de BPs enriquecidos por DEGs de cada estudo e entender suas inter-relações, o que poderia revelar novos insights sobre a neuroimunobiologia de TDM, realizou-se a análise de enriquecimento gênico usando DEGs de cada conjunto de dados individualmente. A visualização de dados através de aproximação e projeção uniforme de múltiplos (UMAP) para redução de dimensão dos BPs revelou aglomerados proeminentes de processos neuroimunológicos (Figura 2a). Usando o pacote rrvgo para interpretar listas de termos de ontologia gênica (GO), obteve-se visão integrada de vários BPs neuroimunológicos através de uma matriz de similaridade semântica (Figura 2b).

Esta visão de correlograma sugere uma interação complexa de mecanismos neuroimunológicos em TDM. Além disso, realizou-se a anotação de genes para identificar relações entre eles e processos biológicos (BPs), atribuindo-lhes informações funcionais (Figura 4-2-d). Esta análise revelou que DEGs, nos estudos, regulam BPs neurológicos, incluindo geração e diferenciação de neurônios, desenvolvimento do sistema nervoso, organização e montagem de sinapses, percepção sensorial do olfato, diferenciação de células gliais, diferenciação de oligodendrócitos e regulação de processos do sistema nervoso. BPs relacionados ao sistema imunológico identificados envolvem DEGs na ativação de células B e T, processos associados a citocinas (por exemplo, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, interferons [IFNs]), quimiotaxia de leucócitos e fagocitose. Assim, enquanto diferentes genes podem ser desregulados em diferentes coortes de TDM, eles frequentemente participam de vias e processos biológicos similares, destacando a natureza complexa e multifatorial de TDM.

Figura 4-2. Clusters de processos biológicos neuroimunológicos em conjuntos de dados de transcriptomas de sangue e cérebro (córtex cingulado) de pacientes com TDM.



a. UMAPs (do inglês, Uniform Manifold Approximation and Projection) exibindo clusters de processos biológicos (PBs) enriquecidos por DEGs dos seguintes conjuntos de dados: Oh, H. et al. (2022), Ramaker, R. C. et al. (2017), Trang Le et al. (LE, 2018), e Cathomas, F. et al. (CATHOMAS, 2022). Clusters enriquecidos com PBs neuroimunológicos são exibidos, conforme indicado por diferentes números. **b.** Correlograma ilustrando uma matriz de similaridade de PBs neuroimunológicos enriquecidos por DEGs de todos os conjuntos de dados de TDM. **c.** Mapas de calor mostrando DEGs associados a diferentes PBs neuroimunológicos encontrados em cada conjunto de dados.

Fonte: Elaborado pelos autores

4.2 Genes sobrepostos associados à depressão em conjuntos de dados de genoma e transcriptoma

Os achados da presente análise de consenso indicam envolvimento sistêmico de processos neuroimunológicos em diferentes tipos de tecidos (sangue e córtex cingulado anterior), reforçando a complexidade e a natureza multifatorial do TDM. Para aumentar a robustez, a precisão e a generalização desses achados, levando, em última análise, à compreensão mais profunda e confiável da base biológica da depressão e destacando potenciais alvos para intervenção terapêutica, foi feita a integração das descobertas da meta-análise de estudo de associação de genoma amplo (GWAS) mais extensa mundialmente, publicada recentemente por Als et al., 2023, que incluiu mais de 1,3 milhão de indivíduos (371.184 com depressão).

Além disso, também se procedeu à incorporação das descobertas da maior meta-análise de transcriptômica mundial por Wittenberg et al. (2020), que incluiu conjuntos de dados de PBMC de 1.754 casos de TDM e 1.145 controles saudáveis (HC). Wittenberg e colegas revisaram quantitativamente todos os conjuntos de dados de transcrição do genoma completo publicados de amostras de sangue periférico em estudos de caso-controle de TDM, focando em estudos desenvolvidos antes de 2018. Para aumentar a robustez, a precisão e a generalização dos resultados da presente pesquisa, levando, em última análise, à compreensão mais profunda e confiável da base biológica da depressão e identificando potenciais alvos terapêuticos, efetivou-se, mais uma vez, à integração das descobertas da meta-análise de estudo de associação de genoma amplo (GWAS) mais extensa mundialmente, publicada recentemente por Als et al., 2023.

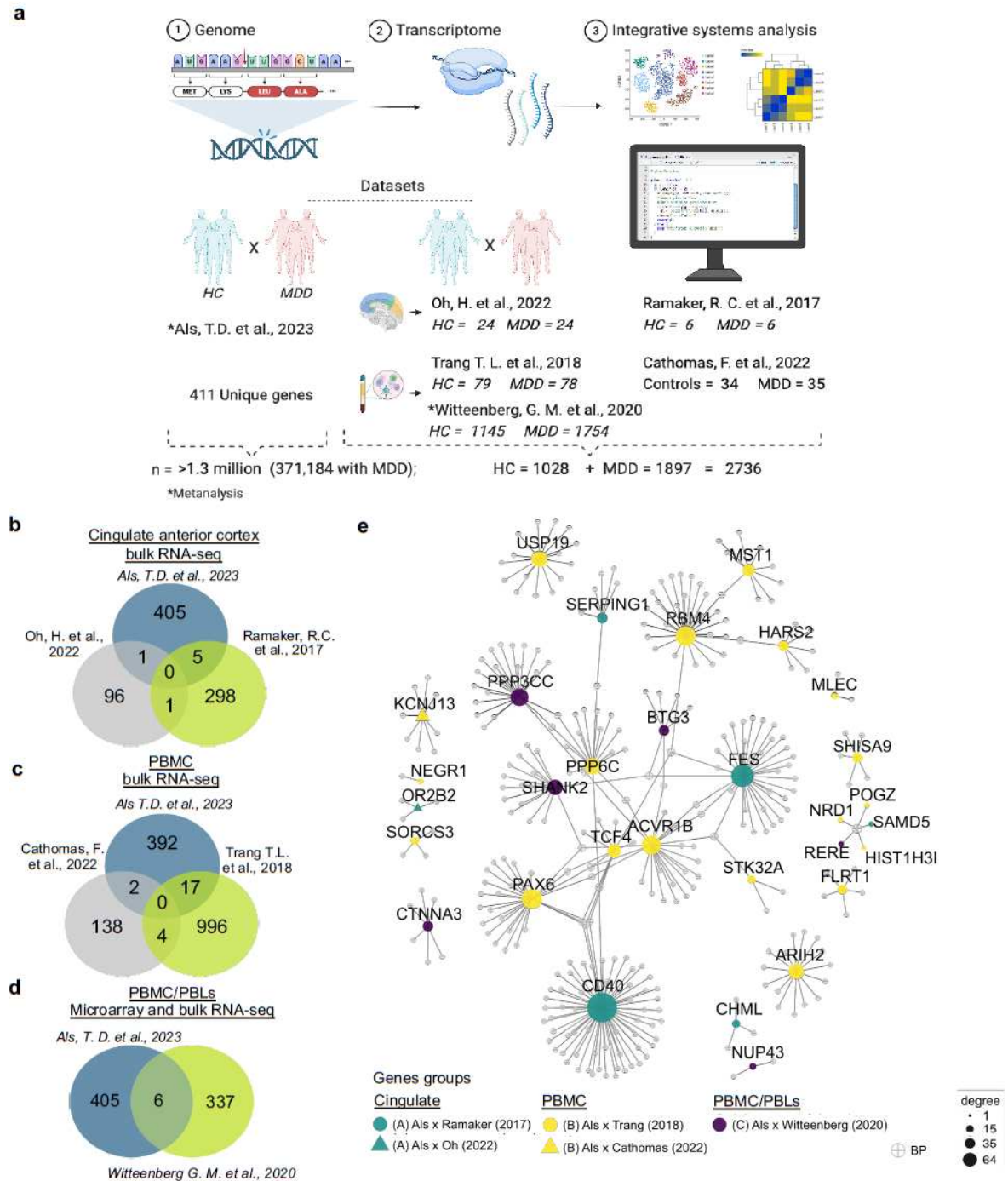
Este estudo, conforme explicitado acima, incluiu mais de 1,3 milhão de indivíduos, com 371.184 diagnosticados com depressão. Além disso, foram incorporados os dados da maior meta-análise transcriptômica mundial, levada a efeito por Wittenberg et al. (2020), que incluiu conjuntos de dados de PBMC de 1.754 casos de TDM e 1.145 controles saudáveis (HC). Wittenberg e colegas conduziram à revisão quantitativa de todos os conjuntos de dados de transcrição do genoma completo disponíveis publicamente de amostras de sangue periférico em estudos de caso-controle de TDM, focando em pesquisas desenvolvidas antes de 2018.

O fluxograma na Figura 4-3-a delinea a abordagem integrativa adotada para combinar dados de várias fontes. Para tanto, foi realizada a análise de consenso envolvendo 411 genes significativamente associados à depressão – identificados por Als et al. (2023) – e conjuntos de dados do córtex cingulado anterior (Oh et al., 2022; e Ramaker et al., 2017), conjuntos de dados de PBMC de dados de RNAseq em massa (Cathomas et al., 2022; LE, et al., 2018) e a meta-análise transcriptômica de Wittenberg et al. (2020), que encontrou 343 genes com uma taxa de descoberta falsa <5%. Ao integrar os quatro estudos primários aqui incluídos (Figura 4-1-a) com a meta-análise de Wittenberg et al. (2020), obteve-se informações transcriptômicas de 1.028 HCs e 1.897 pacientes com TDM, totalizando 2.736 indivíduos.

Essa abordagem identificou 31 genes compartilhados entre estudos genômicos e transcriptômicos (Figuras 4-3-b e 4-3-d), visualizados adicionalmente em uma rede de genes-BPs (Figura 4-3-e), indicando seu potencial envolvimento em processos biológicos comuns relacionados ao TDM. Seis genes (Oh et al.: OR2B2; Ramaker et al.: CD40, CHML, FES, SAMD5, e SERPING1) foram comumente identificados na meta-análise GWAS e como DEGs nos conjuntos de dados do córtex cingulado anterior (Figura 4-3-b). Além disso, 25 genes da meta-análise GWAS foram identificados como DEGs nos transcriptomas de PBMCs (Figuras 4-3-c e 4-3-d).

Especificamente, 17 genes sobrepuseram-se com o conjunto de dados de Trang Le (LE, 2018), a saber: ACVR1B, ARIH2, FLRT1, HARS2, MLEC, MST1, NEGR1, NRD1, PAX6, POGZ, PPP6C, RBM4, SHISA9, SORCS3, STK32A, TCF4, e USP19; dois genes com o conjunto de dados de Cathomas et al. (2022) (HIST1H3I e KCNJ13); e seis DEGs (BTG3, CTNNA3, NUP43, PPP3CC, RERE, e SHANK2) foram encontrados na meta-análise transcriptômica de Wittenberg. Esses resultados ressaltam o potencial envolvimento desses genes compartilhados nos mecanismos moleculares subjacentes ao TDM e destacam relações gênicas específicas que podem ser críticas na patologia do transtorno.

Figura 4-3. Genes associados à depressão em comum nos conjuntos de dados de genoma e transcriptoma.



a. Fluxograma indicando a análise integrativa sistêmica dos datasets primários utilizados em nosso estudo. Da esquerda para a direita: Als, T.D et al. (2023) (uma meta-análise de GWAS); os quatro conjuntos de dados de transcriptoma que analisamos aqui, dois datasets derivados de amostras do ACC (Oh, H. et al. 2022, e Ramaker, R. C. et al. 2017) e dois derivados de amostras de sangue periférico (Tran, T. L. et al. 2018, e Cathomas, F. et al. 2022); e o estudo de Wittenberg et al. 2020, que fornece dados de uma meta-análise de transcriptoma de pacientes com TDM. **b-d.** Os diagramas de Venn exibem o número de genes compartilhados identificados em cada conjunto de dados primário. **(e)** Os 31 genes compartilhados são mostrados na rede de genes-processos biológicos (BPs). Nós amarelos e verdes representam genes diferencialmente expressos dos conjuntos de dados de PBMCs e do ACC, respectivamente. Nós cinzas representam PBs e arestas a associação gene-BPs.

Fonte: Elaborado pelos autores

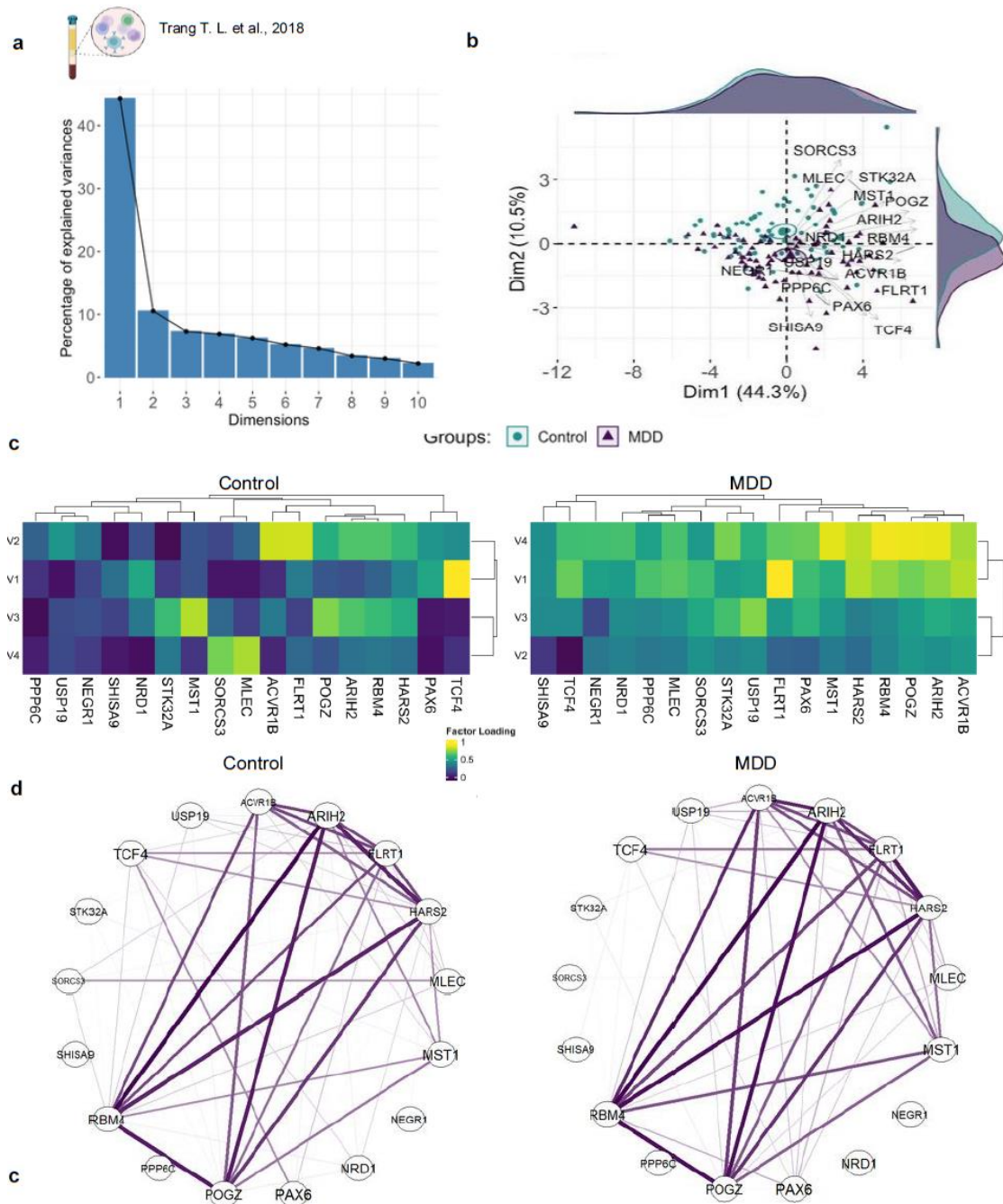
4.3 Genes neuroimunológicos interconectados compartilhados em estudos genômicos e transcriptômicos estratificam pacientes com TDM de controles saudáveis

Em seguida, foi avaliada a capacidade da expressão de genes neuroimunológicos para distinguir pacientes com TDM de controles saudáveis, o que poderia ter implicações para a medicina personalizada. A PCA indicou que esses DEGs no córtex cingulado anterior (Figura 4-4-a) e PBMCs (Figura 4-4-b) estratificam pacientes com TDM de HD. Elipses de concentração e histogramas fornecem uma representação visual da distribuição dos dados, indicando que a estratificação foi mais pronunciada ao comparar DEGs de PBMCs do que aqueles presentes no córtex cingulado anterior.

Notavelmente, a distribuição de correlação de variáveis (DEGs) no gráfico de PCA destacou DEGs correlacionados envolvidos na estratificação de pacientes com TDM de HD. Consequentemente, foi necessária a condução de análises adicionais para elucidar os padrões de relacionamento entre os genes compartilhados identificados. Esta abordagem é crucial, pois, fornece novos insights para entender os fundamentos moleculares do TDM. Para esse fim, utilizou-se do conjunto de dados de Trang Le (LE, 2018), por conterem o maior número de DEGs compartilhados com a meta-análise GWAS. A análise EFA revelou aumento geral na carga fatorial dos DEGs (Figura 4-4-c).

Da mesma forma, a análise de correlação mostrou que, embora várias correlações (baseadas no coeficiente de correlação de Spearman) tenham sido mantidas, houve mudanças topológicas aumentadas nos padrões de correlação entre os DEGs (Figura 4-4-d). Por exemplo, houve aumento na conexão entre PAX6 e MST1 com outros genes ao comparar TDM a HC. No entanto, também foi possível observar algumas associações reduzidas, incluindo aquelas entre os genes SORCS e MLEC. Essa análise detalhada destaca a complexidade das interações moleculares no TDM e ressalta relações gênicas específicas que podem desempenhar papéis críticos na patologia do transtorno. Portanto, esses resultados indicam uma interação entre DEGs no TDM por meio de mudanças nas relações sistêmicas.

Figura 4-4. Estratificação dos grupos TDM e controles e relações entre genes compartilhados nos estudos genômicos e transcriptômicos primários de TDM.



a. Gráfico de barras mostrando a porcentagem de variância explicada para cada dimensão de componente principal (PC) em uma Análise de Componentes Principais (PCA) com decomposição espectral. A PCA com decomposição espectral do **b.** PBMCs mostra a estratificação dos pacientes com TDM em relação aos controles saudáveis. Genes com correlação positiva apontam para o mesmo lado do gráfico, contrastando com aqueles negativamente correlacionados, que apontam para lados opostos. Pequenos círculos são elipses de concentração ao redor dos pontos médios de cada grupo. Os histogramas ao lado do PCA representam a densidade da distribuição da amostra (individual). **c.** Heatmaps obtidos a partir da análise Fatorial Exploratória (EFA), mostrando as cargas fatoriais (factor loading) dos 17 genes compartilhados com cargas negativas e positivas para pacientes com TDM e controles saudáveis a partir do conjunto de dados de Tang T. L. et al. **d.** Correlogramas mostram o padrão de correlação topológica entre genes compartilhados. A cor e espessura das linhas são proporcionais a força de correlação entre os genes.

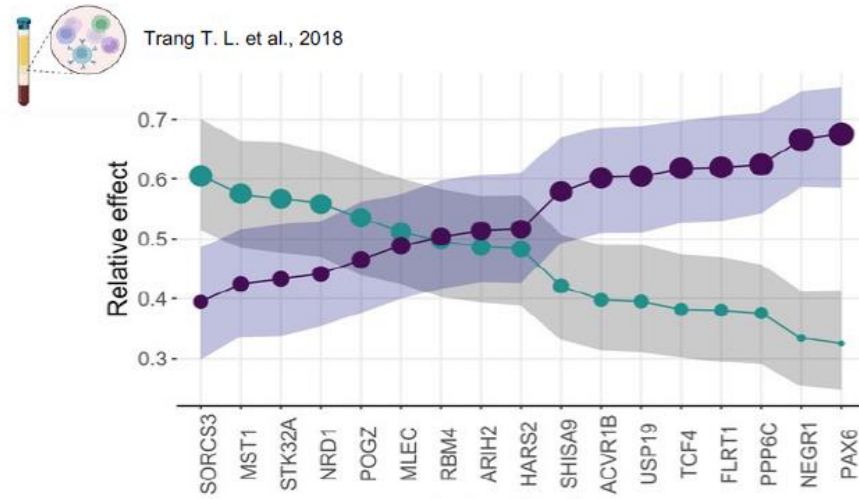
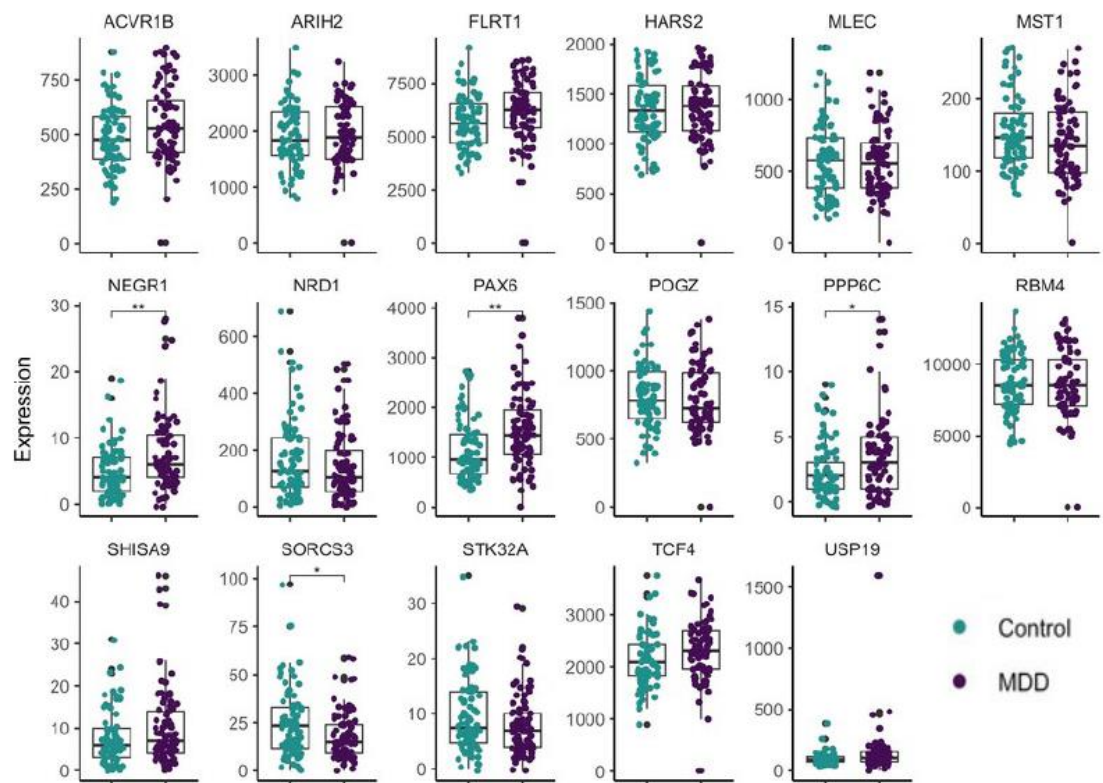
Fonte: Elaborado pelos autores

4.4 Probabilidade de desenvolver TDM com base na expressão gênica

Para elucidar a perspectiva da biologia de sistemas dos DEGs no TDM, partiu-se para a utilização de análise multivariada de variância (MANOVA) para quantificar os efeitos relativos da expressão gênica no TDM em relação a doadores saudáveis (HD). Aproveitou-se, neste ponto, dos ricos conjuntos de dados (PBMCs) de Trang Le (LE, 2018) e (ACC) de Ramaker (2017).

A análise de efeito relativo identificou em PBMCs um subconjunto de DEGs (FLRT1, TCF4, USP19, ACVR1B, SORCS3, PPP6C, NEGR1 e PAX6), que se destacaram devido à ausência de intervalos de confiança sobrepostos na análise, indicando que podem desempenhar um papel mais pronunciado e distinto no TDM (Figura 4-5-a). Entretanto, os DEGs presentes no ACC apresentaram uma sobreposição dos intervalos de confiança, entre os grupos controle e TDM (Anexo 1: artigo científico), indicando menor poder de estratificação dos dois grupos.

Para garantir a robustez das presentes descobertas e evitar a possibilidade de significância espúria devido a múltiplas comparações, uma rigorosa análise de taxa de descoberta falsa (FDR) foi conduzida. O rigor dessa abordagem estatística identificou, em PBMCs, os genes SORCS3, PPP6C, NEGR1 e PAX6 como DEGs que permaneceram significativos após a correção de FDR (**Figura 5b**). Em contraste, os DEGs presentes em ACC não apresentaram a mesma significância após a referida correção (Anexo 1: artigo científico).

Figura 4-5. Efeito relativo de genes neuroimunológicos no TDM.**a****b**

a. O gráfico mostra os efeitos relativos (calculados usando o teste MANOVA) de DEGs presentes nas PBMCs de pacientes com TDM versus controles saudáveis. O tamanho do círculo indica a medida probabilística (tamanho do efeito relativo). As sombras mostram intervalos de confiança. Pontos turquesa e roxo escuro representam indivíduos saudáveis e pacientes com TDM, respectivamente. **b.** Box plots mostram o nível de expressão dos DEGs presentes nas PBMCs de pacientes com TDM em comparação com controles saudáveis, após a correção da taxa de descoberta falsa (FDR).

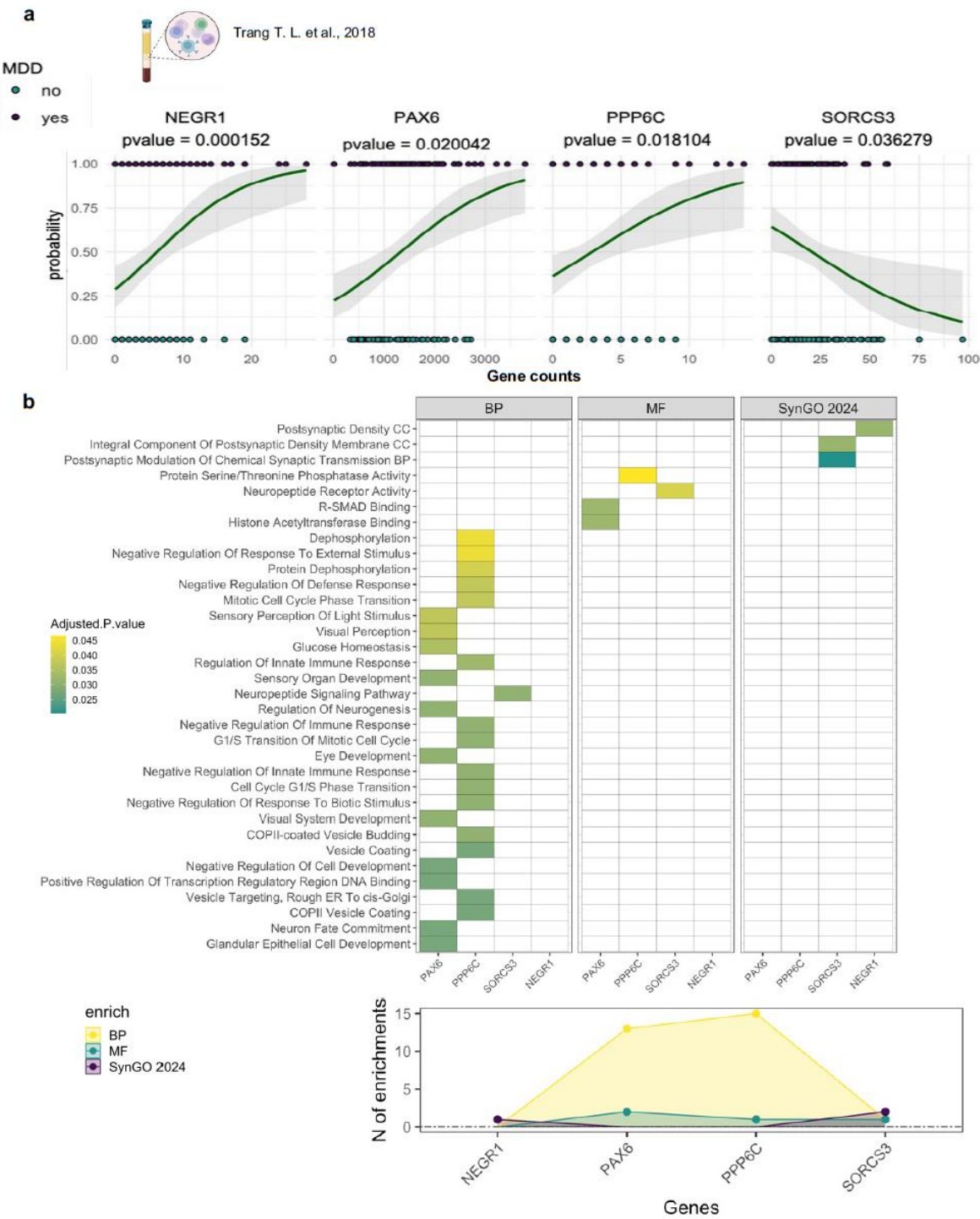
Fonte: Elaborado pelos autores

Tendo identificado um conjunto de DEGs que resistiram à rigorosa correção da taxa de descoberta falsa (FDR), avaliou-se sua capacidade preditiva na previsão do risco de desenvolver TDM. Através da análise de regressão logística, chegou-se à confirmação da significância de NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3 (Figura 4-6-a) como biomarcadores preditivos para TDM, enquanto os DEGs que não sobreviveram à correção de FDR não demonstraram o mesmo poder preditivo.

Notavelmente, a análise de enriquecimento de processos biológicos, funções moleculares e processos relacionados à sinapse associados a esses quatro DEGs, conforme revelado pelo banco de dados SynGO 2024, não apenas reforça seu valor preditivo, mas também sugere um papel funcional nas vias neurobiológicas nas PBMCs, servindo como indicadores valiosos do risco de TDM. Entre os potenciais papéis neuroimunológicos atribuídos a esses quatro DEGs, SORCS3 e NEGR1 estão implicados em vários processos relacionados à sinapse (Figura 4-6-b).

Especificamente, SORCS3 está envolvido na atividade do receptor de neuropeptídeo, enquanto NEGR1 participa da organização e função sináptica. PPP6C, por outro lado, está associada à desfosforilação de proteínas, à regulação negativa da resposta de defesa e a vários processos associados ao ciclo celular. PAX6, um fator de transcrição, desempenha papel crucial no compromisso do destino do neurônio, na regulação positiva da ligação à região reguladora da transcrição do DNA, na regulação da neurogênese, na homeostase da glicose e na percepção visual. Esses diversos papéis funcionais sugerem que tais DEGs não são apenas biomarcadores preditivos para TDM, mas, também, atores-chave nas redes moleculares complexas que sustentam a fisiopatologia do transtorno.

Figura 4-6. Probabilidade de desenvolver TDM com base na expressão dos genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3.



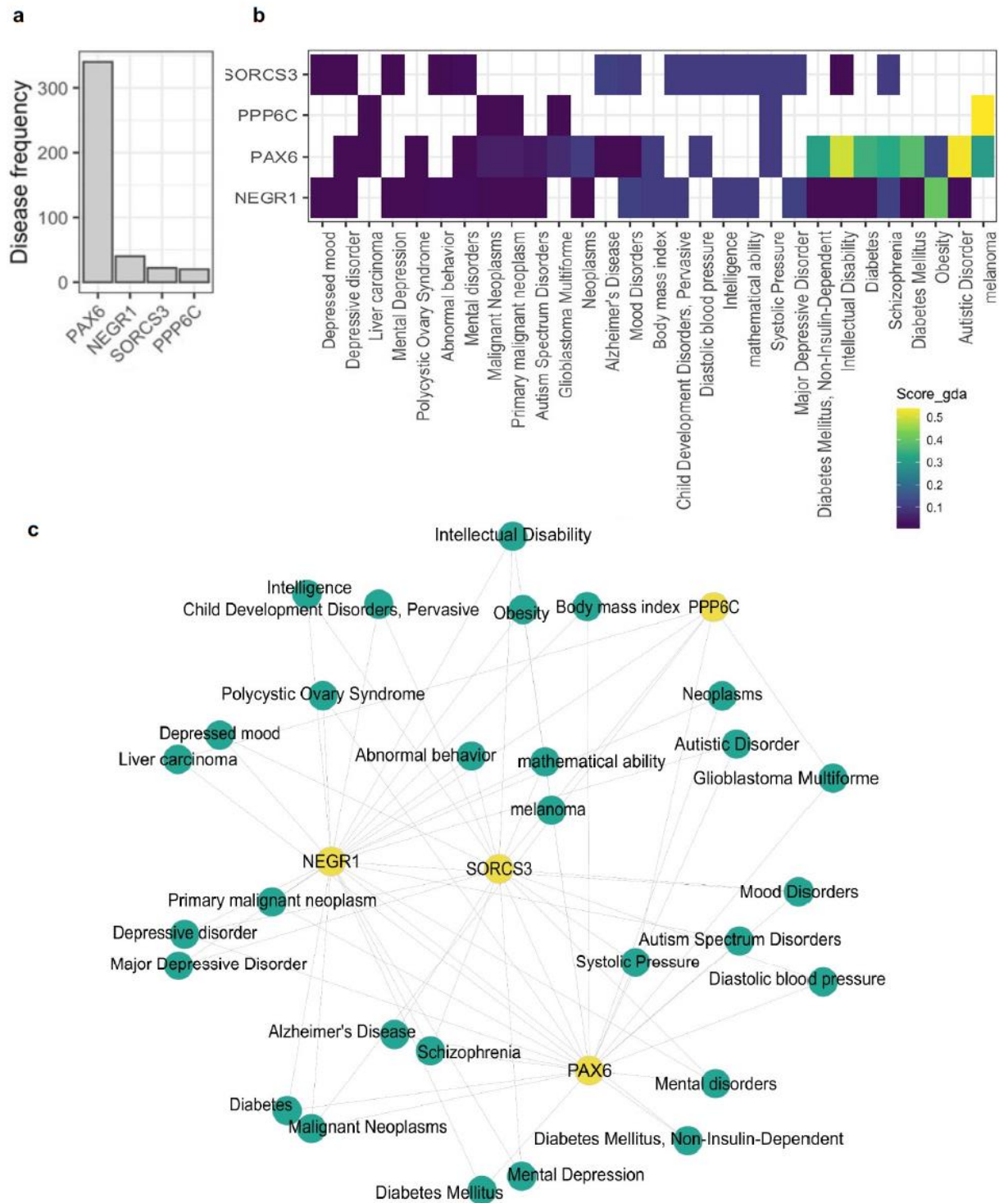
a. Os gráficos de dispersão exibem os resultados da regressão logística binomial para a expressão de cada gene NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3, no grupo TDM em comparação com os controles saudáveis (conjunto de dados: LE et al., 2018). Os grupos de TDM são representados pela cor preta para "sim" (1 = presença de TDM) e pela cor verde para "não" (0 = controles saudáveis). b. O heatmap exibe os processos biológicos (BPs), função molecular (MF) e processos relacionados à sinapse enriquecidos com base no banco de dados SynGO 2024 para os quatro genes selecionados. O gráfico na parte inferior mostra o número de processos enriquecidos de acordo com cada gene.

Fonte: Elaborado pelos autores

4.5 Diseasoma dos genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3

Para obter compreensão mais profunda das implicações dos genes NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3 no transtorno depressivo maior (TDM), foi conduzida abrangente análise do *diseasome*. O arcabouço conceitual do *diseasome* mapeia as conexões genéticas e moleculares entre doenças, fornecendo uma visão sistêmica de como vários distúrbios estão interligados por meio de fatores genéticos compartilhados. Essa abordagem revelou as associações gene-doença (GDAs) para os genes NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3. O gene PAX6 emergiu como o mais associado a diferentes doenças, seguido por NEGR1, SORCS3 e PPP6C (Figura 4-7-a). O heatmap (Figura 4-7-b) e a visualização em rede (Figura 4-7-c) destacam especificamente as doenças relacionadas a pelo menos dois desses genes, revelando potenciais fatores genéticos compartilhados entre vários distúrbios de humor e mentais e suas comorbidades, como deficiência intelectual, obesidade, diabetes e malignidades.

Figura 4-7. Diseasome dos genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3.



a. O gráfico de barras exibe o número de doenças associadas a cada gene. **b.** O mapa de calor mostra as associações gene-doença (GDAs; o intervalo da GDA = 0-1, sendo inversamente proporcional ao valor da associação) de 2024 para os genes NEGR1, PAX6, PPP6G e SORCS3. O heatmap e a **c.** network mostram doenças associadas a pelo menos dois genes.

Fonte: Elaborado pelos autores

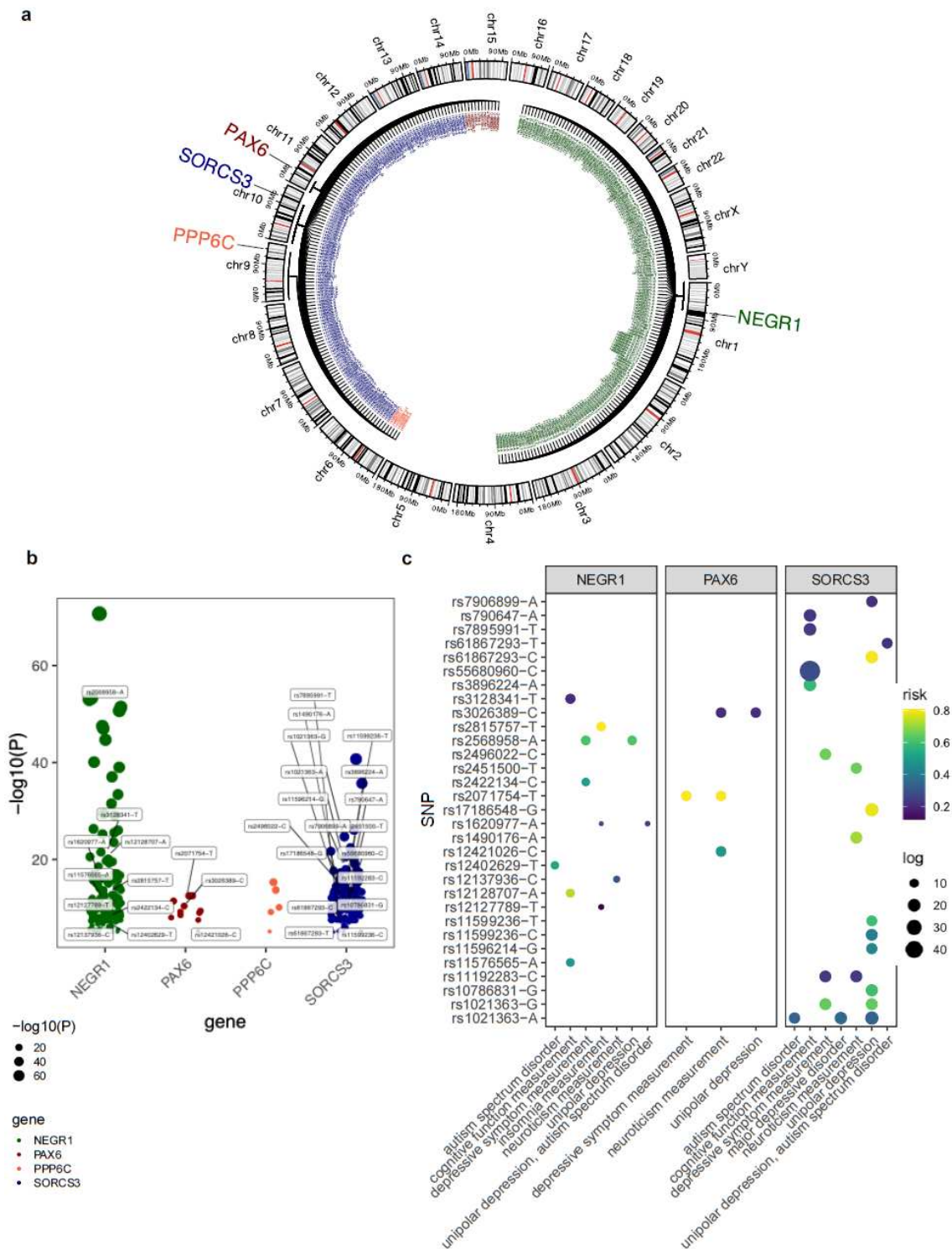
A análise dos genes PAX6, NEGR1, PPP6C e SORCS3 e seus respectivos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) revela informações cruciais sobre sua associação com diversas doenças e transtornos psiquiátricos e neurológicos. Esses genes, localizados em diferentes cromossomos, desempenham papéis fundamentais em processos biológicos como o desenvolvimento neural, funções sinápticas e regulação imunológica, e suas variantes genéticas têm sido implicadas em distúrbios como a depressão, esquizofrenia e o transtorno do espectro autista. A visualização circos (Figura 4-8-a) oferece uma representação clara da localização cromossômica desses genes e dos SNPs relacionados, destacando suas posições em regiões do genoma com associação significativa a diversas patologias conforme reportado no catálogo GWAS.

O gráfico de dispersão (Figura 4-8-b) é uma ferramenta visual eficaz para examinar a significância estatística dos SNPs catalogados nesses genes. Cada ponto, no gráfico, representa um SNP específico dentro de um dos genes, sendo o eixo x a posição no gene e o eixo y o valor de $-\log_{10} p$, que indica a significância estatística da associação entre o SNP e os traços investigados. SNPs com maior significância estatística são destacados por tamanhos maiores de ponto, refletindo sua importância nas predisposições genéticas a doenças. Essas associações permitem identificar possíveis vias patogênicas que podem ser exploradas para intervenções terapêuticas em doenças complexas como o TDM e distúrbios neurodegenerativos.

Além disso, os riscos associados a cada SNP são ilustrados no gráfico de pontos (Figura 4-8-c), onde se observa que certos SNPs apresentam maior probabilidade de contribuir para os traços fenotípicos ou patologias investigadas. Esses riscos variam conforme o polimorfismo, o gene envolvido e o traço ou distúrbio em questão. Por exemplo, variações em PAX6 e NEGR1 têm sido ligadas a transtornos do desenvolvimento neurológico, enquanto alterações em SORCS3 e PPP6C são comumente associadas a processos imunológicos e neurodegenerativos. A combinação desses dados estatísticos e genéticos permite a compreensão mais profunda das interações gene-transtorno e facilita a estratificação de risco em populações vulneráveis.

A integração dessas análises de SNPs fornece um panorama abrangente sobre o impacto das variações genéticas no desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos.

Figura 4-8. Análise dos genes PAX6, NEGR1, PPP6C e SORCS3, seus SNPs, e associação com doenças e transtornos.



a. Gráfico Circo mostrando as localizações cromossômicas dos quatro genes: PAX6 (vermelho), SORCS3 (azul), PPP6C (laranja) e NEGR1 (verde). Os SNPs associados a esses genes, conforme relatado no catálogo GWAS, estão destacados. **b.** Gráfico de pontos representando os valores de $-\log_{10} p$ (eixo y) para todos os SNPs catalogados dentro dos genes PAX6, SORCS3, PPP6C e NEGR1 (eixo x). O tamanho dos pontos é proporcional à significância estatística dos SNPs. **c.** Gráfico de pontos ilustrando os valores de risco associados a cada SNP vinculado ao traço investigado.

Fonte: Elaborado pelos autores

4.6 Expressão diferencial consistente de PAX6 no sangue e na amígdala em TDM

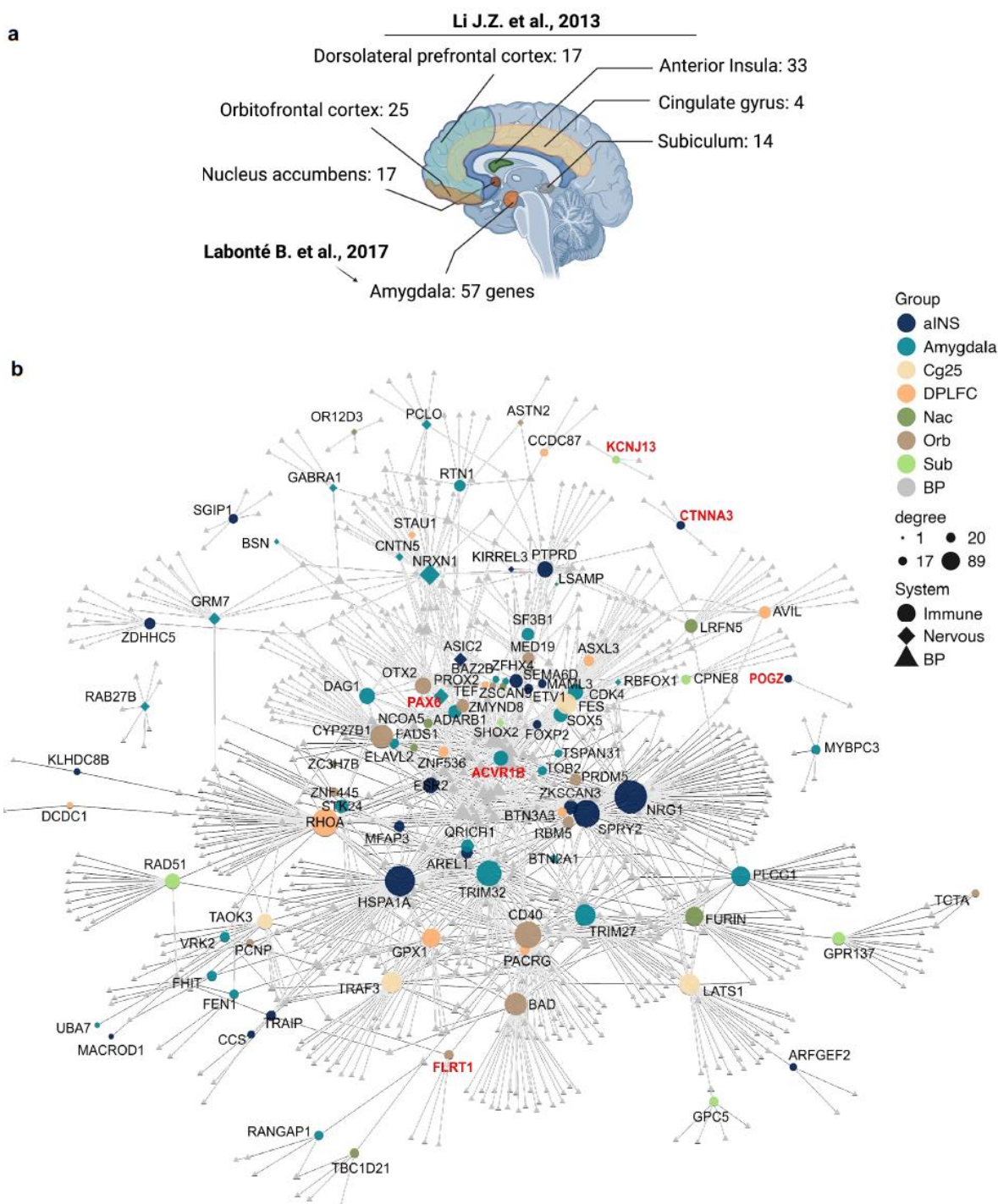
Para expandir a compreensão das interações neuroimunológicas entre o sangue e o sistema nervoso central (SNC), examinou-se se os genes NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3 exibem expressão diferencial em regiões do SNC além do CCA. Neste ponto, o objetivo foi identificar genes diferencialmente expressos (DEGs) comuns nessas regiões e compará-los com os resultados da meta-análise de Als, T.D. et al. (2023). Os dados transcriptômicos da amígdala foram obtidos do conjunto de dados primário de Labonté B. et al. (2017), enquanto os dados para outras regiões do SNC foram extraídos de Li J.Z. et al. (2013).

Embora o PAX6 tenha sido identificado como um DEG na amígdala (Figura 4-9), nenhuma expressão diferencial significativa de NEGR1, PAX6, PPP6C ou SORCS3 foi observada em outras regiões do SNC. Isso sugere que a expressão desses genes pode ser específica de certas regiões dentro do SNC ou que outros fatores, como o ambiente tecidual local ou estados patológicos, podem influenciar sua regulação.

No entanto, vários outros DEGs identificados no presente estudo coincidiram com aqueles relatados na meta-análise de Als et al. (2023), destacando genes críticos implicados tanto nos transcriptomas do SNC quanto no sangue periférico de pacientes com TDM. Por exemplo, genes como PAX6, ACVR1B, POGZ e FLRT1 foram detectados no conjunto de dados de transcriptomas de sangue fornecidos por Trang Le (LE, 2018). Além disso, KCNJ13 foi identificado como um DEG em Cathomas, F. et al. (2022), enquanto CTNNA3 emergiu como um DEG na meta-análise de Wittenberg G.M. et al. (2020).

Os DEGs compartilhados, particularmente o PAX6, apontam para potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos, fornecendo uma perspectiva mais integrativa sobre os processos sistêmicos e neurobiológicos envolvidos no TDM.

Figura 4-9. Genes Diferencialmente Expressos com Sobreposição em Diversas Regiões do Sistema Nervoso Central (SNC) com Als, T.D. et al., Meta-análise de 2023.



a. A figura mostra os nomes das diferentes regiões do SNC, juntamente com o número de DEGs sobrepostos. Os dados do transcriptoma da amígdala foram obtidos do conjunto de dados primário de Labonté B. et al., 2017, enquanto os dados para outras regiões do SNC foram obtidos de Li J.Z. et al., 2013. **b.** A rede ilustra os DEGs sobrepostos aos identificados na meta-análise de Als, T.D. et al., 2023. Os genes PAX6, ACVR1B, POZG e FLRT1 também estão presentes nos dados do transcriptoma sanguíneo levantados por Trang Le (LE, 2018). Além disso, KCNJ13 é identificado como um DEG no estudo de Cathomas, F. et al., 2022, e CTNNA3 é encontrado como um DEG na meta-análise de Wittenberg G.M. et al., 2020.

Fonte: Elaborado pelos autores

4.7 Efeitos Imunomodulatórios do Estresse por Restrição Crônica na Expressão de PAX6 e nas Populações de Células Imunes em Camundongos

Os achados da pesquisa aqui apresentada revelam sobreposição substancial nos padrões de expressão gênica entre várias regiões do SNC e o sangue periférico, oferecendo mais insights sobre os mecanismos moleculares subjacentes aos distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Os DEGs compartilhados sugerem potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos, fornecendo visão mais integrativa dos processos sistêmicos e neurobiológicos envolvidos no TDM.

Dentre os quatro DEGs em PBMCs, o PAX6 foi o único expresso tanto no sangue quanto nos transcriptomas do SNC. Essa sobreposição única sugere o papel potencialmente crítico do PAX6 nos mecanismos neuroimunes subjacentes à fisiopatologia do TDM. Diante disso, a presente investigação foi ampliada, no sentido de explorar a expressão de PAX6 induzida por estresse em camundongos, e com o objetivo de validar e compreender melhor seu envolvimento nas vias de resposta ao estresse.

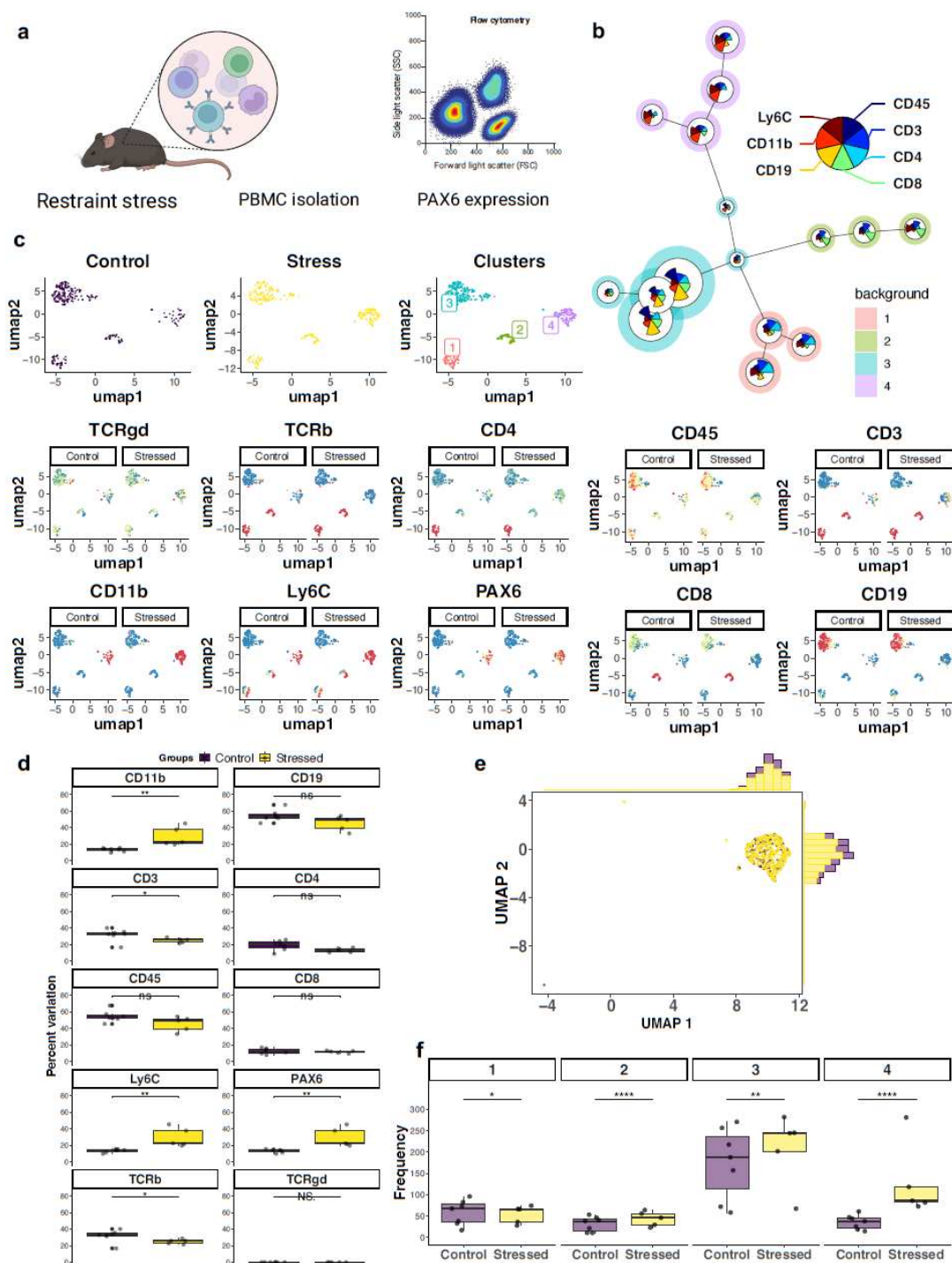
Para tanto, foi utilizada a citometria de fluxo para examinar os efeitos do estresse por restrição crônica (ERC) nas populações de células imunes e na expressão de PAX6 em camundongos machos da linhagem C57BL/6J. A análise revelou quatro distintos cluster de células imunes (Figuras 4-10-a e 4-10-c), cada um delineado pela expressão de marcadores específicos (CD45, CD3, CD4, CD11b, CD19, Ly6C).

O cluster 4 (Figuras 4-10-c e 4-10-f) apresentou regulação positiva da expressão de PAX6 nas células imunes após o ERC, sugerindo um papel de PAX6 nas respostas imunes mediadas pelo estresse. Além disso, houve aumento nas células expressando Ly6C e CD11b, indicando expansão de células mieloides inflamatórias (monócitos e neutrófilos) e células plasmáticas. Essa expansão, desencadeada pelo estresse, pode ter efeitos duplos na imunidade inata e adaptativa. O Ly6C – um marcador de células mieloides inflamatórias e células plasmáticas – aumentou após o ERC, refletindo esse impacto duplo. O CD11b – marcador de células

mieloides como monócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas – também aumentou, sugerindo prontidão imunológica aprimorada em resposta ao estresse.

Por outro lado, foi observada a redução na expressão de CD3 e TCR α/β , que são marcadores de células T, indicando possível supressão da imunidade mediada por células devido ao estresse. Esses achados sugerem, coletivamente, que o estresse psicológico pode modular o sistema imunológico por meio de vários mecanismos, influenciando tanto as respostas imunes inatas quanto adaptativas.

Figura 4-10. Imunofenotipagem de Células Imunes em Camundongos Macho C57BL/6J Submetidos ao Estresse por Restrição Crônica (CRS).



a-c. A análise por citometria de fluxo identifica quatro distintos clusters de células imunes com base na expressão de CD45, CD3, CD4, CD11b, CD19 e Ly6C. **(c-f)** Análise detalhada do Cluster 4, destacando a upregulação da expressão de PAX6 nas células imunes após CRS. A figura ilustra os efeitos imunomodulatórios do CRS, com um aumento na expressão de PAX6, a expansão das populações de células mieloides e plasmáticas (CD11b e Ly6C) e uma redução nos marcadores de células T (CD3).

Fonte: Elaborado pelos autores

5 DISCUSSÃO

Acredita-se, que este trabalho forneça insights valiosos sobre as bases moleculares do TDM compartilhadas em diversos estudos, sugerindo que a sobreposição limitada de genes diferencialmente expressos (DEGs), em conjuntos de dados individuais, indicando heterogeneidade nas assinaturas moleculares do TDM. Apesar disso, uma convergência notável de processos biológicos (BPs) está implicada na patogênese do TDM.

Foram encontrados 26 BPs comuns em todos os conjuntos de dados e vários BPs relacionados entre os estudos avaliados, sublinhando a presença de vias neuroimunológicas envolvidas no TDM. Nesse contexto, clusters neuroimunológicos estão formando uma rede interconectada de DEGs relacionados ao sistema imunológico e nervoso, a partir de células sanguíneas periféricas (PBMCs e PBLs) e amostras do ACC (do inglês, Anterior Cingulate Córtex), enfatizando a natureza sistêmica do TDM.

Esse sistema intricado envolve processos neurológicos cruciais, como geração e diferenciação de neurônios, desenvolvimento do sistema nervoso, organização de sinapses e percepção sensorial. Simultaneamente, processos relacionados ao sistema imunológico, envolvendo atividade de citocinas, quimiotaxia e ativação de leucócitos, e fagocitose foram proeminentes. Essa dupla participação de DEGs em processos neurais e imunológicos (HUH; VEIGA-FERNANDES, 2019; NEUROIMMUNE COMMUNICATION, 2017; RANKIN; ARTIS, 2018) destaca descobertas anteriores que caracterizam a influência bidirecional dos sistemas nervoso e imunológico no TDM (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020; CUI et al., 2024; HODES et al., 2015).

Dado que pacientes com TDM e disfunção imunológica significativa muitas vezes não respondem a medicamentos antidepressivos convencionais, ao passo que tratamentos inovadores baseados no sistema imunológico podem atender às suas necessidades clínicas não satisfeitas (DREVETS et al., 2022), concluiu-se, no presente estudo, que a abordagem sistêmica integrativa para o TDM é crucial; afinal, ela se alinha e expande trabalhos anteriores que propuseram alterações neuroimunológicas no TDM (SARNO; MOESER; ROBISON, 2021; SØRENSEN et al.,

2022), enfatizando a natureza multifatorial do TDM e confirmando a própria relevância da abordagem sistêmica para compreender sua complexa fisiopatologia.

Embora tenha sido sugerida (HICKS et al., 2023) a necessidade de integrar genética e transcriptômica no estudo do TDM, pelo que foi levantado, este trabalho representa um primeiro passo nessa integração, envolvendo pacientes com TDM. Nesse sentido, um ponto chave do estudo aqui apresentado é a robustez e generalização alcançadas depois da integração de dados obtida da meta-análise GWAS (ALS et al., 2023), que, como já apregoado, revela-se como uma das mais extensas já realizada e publicada, abrangendo mais de 1,3 milhões de indivíduos. Além disso, a pesquisa aqui apresentada utilizou, igualmente, da meta-análise transcriptômica de PBMC, conforme Wittenberg et al. (1.754 casos de TDM e 1.145 controles) (WITTENBERG et al., 2020), e com o mesmo nível de abrangência.

Essa análise combinada resultou em 31 genes consistentemente associados ao TDM, em níveis genômicos e transcriptômicos. Notadamente, seis genes foram identificados tanto no GWAS quanto nos dados do transcriptoma do ACC, sugerindo potenciais papéis funcionais no cérebro.

Além disso, 25 genes foram encontrados como DEGs em PBMCs, destacando potenciais biomarcadores periféricos e alvos terapêuticos. Essa disfunção proeminente no sangue está alinhada com a análise integrativa recente de conjuntos de dados de transcrição, utilizando o pacote RobustRankAggreg (RRA).

Zhong et al. (ZHONG et al., 2024) investigaram a correlação entre DEGs associados ao sistema imunológico, tanto nos conjuntos de dados de PBMC quanto em ACC. Esse grupo também encontrou DEGs mais robustos no sangue do que no ACC. No entanto, ao integrar os conjuntos de dados genômicos e transcriptômicos descritos aqui, os 25 genes sobrepostos, encontrados em PBMCs, formam uma rede de moléculas clássicas associadas ao sistema nervoso. Esses DEGs estratificam os grupos de TDM e controle saudável, quando feita a PCA, com separação mais pronunciada entre os grupos que apresentam DEGs derivados de PBMCs do que aqueles provenientes do ACC.

Para obter novos insights sobre a fisiopatologia do TDM, a análise de correlação identificou em PBMCs tanto conexões mantidas quanto alteradas entre os DEGs. Por exemplo, o aumento das correlações da dupla PAX6 e MST1 com outros genes, em paralelo à redução da correlação entre os genes SORCS3 e MLEC. Esses

achados destacam a natureza dinâmica e complexa das interações gênicas na patologia do TDM, e sublinham o seu intrincado cenário neuroimunológico, refletindo tanto relações gênicas conservadas quanto alteradas.

O aumento das correlações de PAX6 e MST1 com outros genes sugerem que eles sejam centrais na patologia do TDM, influenciando múltiplos processos biológicos subsequentes. PAX6, conhecido por seu papel no desenvolvimento neural, e MST1 envolvido na apoptose e resposta imune (LI et al., 2023), indicando novas vias neuroimunológicas que podem ser críticas no desenvolvimento e progressão da depressão.

Da mesma forma, as associações reduzidas entre SORCS3, que está envolvido no desenvolvimento neuronal e na função sináptica (BREIDERHOFF et al., 2013; SUBKHANGULOVA et al., 2018), e MLEC, um indutor da polarização de macrófagos de M1 para M2 (SHI et al., 2018), sugerem potencial desregulação ou mudanças nas interações moleculares que merecem investigação adicional.

Esses achados sugerem a relação dinâmica entre os sistemas imunológico e nervoso que vai além da conhecida “comunicação cruzada”, indicando a regulação intrínseca do sistema imunológico por moléculas relacionadas ao sistema nervoso dentro dos leucócitos. Isso surge como possibilidade razoável, pois, além da liberação clássica e difusão de neurotransmissores do tecido nervoso para regular células imunológicas por meio de receptores na superfície dos leucócitos (BESSER; GANOR; LEVITE, 2005; LEVITE, 2000; TORRES et al., 2005; WRONA, 2006), as células imunológicas (por exemplo, células dendríticas e linfócitos) também sintetizam e/ou liberam neurotransmissores clássicos (FRANCO et al., 2007; KERAGE et al., 2019). Esses neurotransmissores incluem acetilcolina (ACh) (FUJII et al., 1995; KAWASHIMA; FUJII, 2003; RINNER; KAWASHIMA; SCHAUENSTEIN, 1998) e dopamina, serotonina 5-HT (GORDON; BARNES, 2003; HERR; BODE; DUERSCHMIED, 2017; LEÓN-PONTE; AHERN; O’CONNELL, 2007) e glutamate (PACHECO et al., 2006), que modulam a ativação de células T, atuando como moduladores autócrinos ou parácrinos.

Aplicou-se uma análise de efeito relativo e rigorosas análises de FDR para aumentar a robustez dos presentes achados e mitigar o risco de significância espúria decorrente de múltiplas comparações. Essa abordagem estatística rigorosa confirmou NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3 como genes diferencialmente expressos (DEGs),

como prioritariamente relacionados ao TDM, que permaneceram significativos após a correção de FDR.

A análise de regressão logística confirmou o potencial preditivo desses quatro DEGs como biomarcadores para o risco de TDM, enquanto outros DEGs não demonstraram o mesmo poder preditivo. A análise de enriquecimento de processos biológicos, funções moleculares e processos relacionados à sinapse, associados a esses quatro DEGs, destaca seu papel funcional em vias neurobiológicas.

Evidências crescentes apoiam a associação desses genes com o TDM. Por exemplo, pesquisas anteriores implicaram o PAX6 em processos de neurodesenvolvimento e percepção visual (KIKKAWA et al., 2019; TOMAS-ROCA et al., 2022), que são relevantes para os sintomas cognitivos e sensoriais observados na depressão (FITZGERALD, 2013; SCHMITGEN et al., 2019). Além disso, o envolvimento do PPP6C na desfosforilação de proteínas (CHO et al., 2021) e processos do ciclo celular (CHO et al., 2021) está alinhado com a literatura existente que sugere a desregulação da sinalização do ciclo celular no TDM. Além disso, o envolvimento do NEGR1 e do SORCS3 na função sináptica e na atividade dos receptores de neuropeptídeos (BREIDERHOFF et al., 2013; NOH et al., 2020; SUBKHANGULOVA et al., 2018), juntamente com suas associações com outros transtornos mentais (KAMRAN et al., 2023), sugere que a desregulação sináptica pode ser um mecanismo compartilhado.

Utilizando uma análise de “*rede de doenças*” (do inglês, *diseasome*), foram mapeadas as associações gene-doença (GDAs) para NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3, revelando seus papéis potenciais em um espectro de distúrbios humanos. Essa abordagem fornece valiosa perspectiva sistêmica sobre a fisiopatologia do TDM. As associações genéticas compartilhadas de NEGR1, PAX6, PPP6C e SORCS3 com outras doenças destacam a complexa interação entre os fatores genéticos do TDM e outras condições. A associação de PAX6 com deficiência intelectual (KIKKAWA et al., 2019), por exemplo, sugere que interrupções no desenvolvimento e na diferenciação neuronal podem ser uma característica patológica comum.

Da mesma forma, a ligação do NEGR1 à obesidade e ao diabetes (DUREGOTTI et al., 2022; STEFFEN et al., 2024) indica papel mais amplo nos processos metabólicos que podem se cruzar com as vias de regulação do humor. O PPP6C, associado à desfosforilação de proteínas e à regulação imunológica (CHO et

al., 2021), está relacionado a malignidades, destacando uma potencial interseção entre sinalização celular, respostas imunológicas e transtornos do humor. Essa sobreposição enfatiza a necessidade de uma abordagem holística para compreender o TDM, considerando seus aspectos fisiopatológicos únicos e compartilhados. Sugere, ainda, que o TDM pode compartilhar bases genéticas com outros distúrbios, o que poderia explicar as altas taxas de comorbidade observadas clinicamente (SINGH; SHRI; DWIVEDI, 2022), como obesidade, diabetes e malignidades, sugerindo potenciais ligações entre o TDM e essas condições aparentemente díspares.

Os sistemas nervoso e imunológico estão profundamente interconectados, com evidências emergentes destacando sua interação no TDM. Em concordância, os presentes achados sugerem que o PAX6, tradicionalmente reconhecido por seu papel na neurogênese, pode também estar implicado na resposta imune, particularmente sob condições de estresse psicológico. O aumento observado na expressão de PAX6, juntamente com níveis elevados de Ly6C e CD11b mais redução nos linfócitos CD3, indica que o PAX6 pode ser um biomarcador potencial para depressão, ligando especificamente os sistemas neurogênico e imunológico.

Essa associação inédita abre novos caminhos para pesquisas sobre o papel de PAX6 em células imunes, uma área previamente inexplorada. A modulação das vias imunológicas pelo estresse psicológico e seu impacto na expressão de PAX6 sugere um mecanismo integrativo complexo, onde o estresse não apenas influencia a função cerebral, mas também altera o comportamento das células imunes. O aumento da expressão de Ly6C e CD11b sugere mudança para um estado pró-inflamatório, enquanto a redução dos linfócitos CD3 aponta para potencial supressão da imunidade adaptativa.

Diante os dados alcançados, hipotetiza-se que o PAX6 pode estar envolvido em um novo processo biológico dentro das células imunes, possivelmente regulando o equilíbrio entre a imunidade inata e adaptativa sob condições de estresse. Esse papel inexplorado de PAX6 merece investigação mais aprofundada, pois, pode revelar novos alvos moleculares para intervenções terapêuticas em distúrbios relacionados ao estresse, como a depressão.

Pesquisas futuras devem se concentrar em elucidar as vias específicas através das quais o PAX6 influencia a função das células imunes e como essas

alterações se correlacionam com o início e a progressão da depressão. Compreender o papel duplo de PAX6 tanto na neurogênese quanto na regulação imunológica poderia avançar significativamente o conhecimento médico-científico sobre a conexão mente-corpo e o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para distúrbios de saúde mental.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, este trabalho não apenas identificou um conjunto de DEGs com efeitos pronunciados no risco do TDM, tornando-os potenciais biomarcadores, como também aprofundou a compreensão de suas implicações sistêmicas no contexto das redes de doenças.

Compreender como esses genes contribuem para os processos neuroimunológicos no TDM pode revelar novos insights sobre a etiologia do transtorno. Ao elucidar as bases moleculares da depressão, torna-se possível se aproximar do desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas que abordem os mecanismos biológicos específicos subjacentes à condição de cada paciente.

Estudos futuros são necessários para validar funcionalmente o papel de cada um desses genes, bem como suas interações na patogênese do TDM. Além disso, pesquisas futuras devem se concentrar em validar esses achados em cortes maiores e independentes, como também explorar as implicações funcionais dessas relações gênicas alteradas. Esse conhecimento pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico e estratégias terapêuticas direcionadas a essas vias moleculares alteradas.

REFERÊNCIAS

ALS, Thomas D. et al. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. In: **Nature Medicine** **2023** **29:7**, [S. l.], v. 29, n. 7, p. 1832-1844. [documento eletrônico]. Publicado em: 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02352-1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02352-1>. Acesso em: 1 jul. 2024.

AMANN, L.; MASUDA, T.; PRINZ, M. Mechanisms of myeloid cell entry to the healthy and diseased central nervous system. In: **Nature Immunology**, v.24, p. 393-407. Publicado em: 9 fev. 2023. Disponível em: Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01415-8>. Acesso em 11 jul. 2024.

ANDRIEUX, Geoffroy; CHAKRABORTY, Sajib; DAS, Tonmoy; MELANIE, Boerries. Alteration of Proteotranscriptomic Landscape Reveals the Transcriptional Regulatory Circuits Controlling Key-Signaling Pathways and Metabolic Reprogramming During Tumor Evolution. In: **Frontiers**. [documento eletrônico]. Publicado em: 14 dez. 2020. Disponível: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.586479/full>. Acesso em: 8 jul. 2024.

ARGOTE, Mathilde et al. Association between cannabis use and symptom dimensions in schizophrenia spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis on 3053 individuals. In: **eClinicalMedicine**, [S. l.], v. 64, p. 102199. [documento eletrônico]. Publicado em: 2023. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102199. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2589537023003760/fulltext>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BAR-YAM, Yaneer. **Dynamics Of Complex Systems**. Westview P ed. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.amazon.com.br/Dynamics-Complex-Systems-Yaneer-Bar-yam/dp/0201557487>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BATSIVARI, A.; HALTALLI, M.L.R.; PASSARO, D. et al. Dynamic responses of the haematopoietic stem cell niche to diverse stresses. In: **Nature Cell Biology**, v. 22, p. 7-17. [documento eletrônico]. Publicado em: 6 jan. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41556-019-0444-9>. Acesso em: 11 jul. 2024.

BENJAMINI, Yoav; HOCHBERG, Yosef. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. In: **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, [S. l.], v. 57, n. 1, p. 289-300. [documento eletrônico]. Publicado em: 1995. DOI: 10.1111/J.2517-6161.1995.TB02031.X. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>. Acesso em: 1 jul. 2024.

BESSER, Michal J.; GANOR, Yonatan; LEVITE, Mia. Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers

the selective secretion of either IL-10, TNFalpha or both. In: **Journal of neuroimmunology**, [S. l.], v. 169, n. 1–2, p. 161-171. [documento eletrônico]. Publicado em: 2005. DOI: 10.1016/J.JNEUROIM.2005.07.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150496/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. In: **Neuron**, [S. l.], v. 107, n. 2. [documento eletrônico]. Publicado em: 2020. DOI: 10.1016/J.NEURON.2020.06.002. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7381373/](https://pmc/articles/PMC7381373/). Acesso em: 6 jul. 2024.

BIZZOTTO; WALSH. Genetic mosaicism in the human brain. From lineage tracing to neuropsychiatric disorders. In: **Nature Reviews Neuroscience**, v. 23. n. 5, p. 275-286. [documento eletrônico]. Publicado em: 23 mar. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41583-022-00572-x>. Acesso em: 8 jul. 2024.

BÖHM, Ingrid; BAUER, Ralf. [Th1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis]. **Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 223-227. [documento eletrônico]. Publicado em: 1997. DOI: 10.1007/S001050050573. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9206708/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BORSBOOM, Denny; CRAMER, Angélique O. J.; KALIS, Annemarie. Brain disorders? Not really: Why network structures block reductionism in psychopathology research. In: **The Behavioral and brain sciences**, [S. l.], v. 42. [documento eletrônico]. Publicado em: 6 mar. 2019. DOI: 10.1017/S0140525X17002266. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361992/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão – Ministério da Saúde**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa nacional de saúde : 2019 : atenção primária à saúde e informações antropométricas : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde]**. [documento eletrônico]. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101758>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BREIDERHOFF, Tilman; CHRISTIANSEN, Gitte B.; PALLESEN, Lone T.; VAEGTER, Christian; NYKJAER, Anders; HOLM, Mai Marie; GLERUP, Simon; WILLNOW, Thomas E. Sortilin-Related Receptor SORCS3 Is a Postsynaptic Modulator of Synaptic Depression and Fear Extinction. In: **PLOS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 9, p. e75006, 2013. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0075006. [documento eletrônico]. Publicado em: 19 set. 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075006>. Acesso em: 6 jul. 2024.

BRIATTE, F. **ggnet2: network visualization with ggplot2**. 2016. Disponível em: <https://briatte.github.io/ggnet/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

BRIOSCHI, Simone et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders. *Science*, v. 373, n. 6553, 2021.

BRUCE, Steven E.; YONKERS, Kimberly A.; OTTO, Michael W.; EISEN, Jane L.; WEISBERG, Risa B.; PAGANO, Maria; SHEA, M. Tracie; KELLER, Martin B. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: A 12-year prospective study. In: **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 162, n. 6, p. 1179-1187. [documento eletrônico]. Publicado em: 2005. DOI: 10.1176/APPI.AJP.162.6.1179/ASSET/IMAGES/P221F2.JPEG. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.162.6.1179>. Acesso em: 10 jul. 2024.

BUTCHER, Matthew J.; ZHU, Jinfang. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. In: **Faculty Reviews**, [S. l.], v. 10, n. 30. [documento eletrônico]. Publicado em: 2021. DOI: 10.12703/R/10-30. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8009194/](https://pmc/articles/PMC8009194/). Acesso em: 9 jul. 2024.

CABRAL-MARQUES, Otavio et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. In: **Nature Communications 2022 13:1**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1-12. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-28905-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28905-5>. Acesso em: 1 jul. 2024.

CALVANESE, V.; CAPELLERA-GARCIA, S.; MA, F. et al. Mapping human haematopoietic stem cells from haemogenic endothelium to birth. *Nature*, v. 604, p. 534-540, 2022.

CARPENTER, R. S.; MARYANOVICH, M. (2024). Systemic and local regulation of hematopoietic homeostasis in health and disease. In: **Nature Cardiovascular Research**, v.3(6), p. 651-665. [documento eletrônico]. Publicado em: 12 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00482-4>. Acesso em: 20 jul. 2024.

CATHOMAS, Flurin et al. Whole blood transcriptional signatures associated with rapid antidepressant response to ketamine in patients with treatment resistant depression. In: **Translational Psychiatry 2021 12:1**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1-9. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.1038/s41398-021-01712-0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01712-0>. Acesso em: 1 jul. 2024.

CHAVARRÍA, Anahí; CÁRDENAS, Graciela. Neuronal influence behind the central nervous system regulation of the immune cells. In: **Frontiers in Integrative**

Neuroscience, [S. l.], v. 7, n. SEP. [documento eletrônico]. Publicado em: 2013. DOI: 10.3389/FNINT.2013.00064/BIBTEX. Disponível em: www.frontiersin.org. Acesso em: 9 jul. 2024.

CHEN, Chen; HOU, Jie; SHI, Xiaowen; YANG, Hua; BIRCHLER, James A.; CHENG, Jianlin. GNET2: an R package for constructing gene regulatory networks from transcriptomic data. In: **Bioinformatics (Oxford, England)**, [S. l.], v. 37, n. 14, p. 2068-2069. [documento eletrônico]. Publicado em: 2021. DOI: 10.1093/BIOINFORMATICS/BTAA902. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270838/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

CHEN, X.; HUANG, Y.; HUANG, L. et al. A brain cell atlas integrating single-cell transcriptomes across human brain regions. In: **Nature Medicine**. [documento eletrônico]. Publicado em: 2 ago. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03150-z>. Acesso em: 1 jul. 2024.

CHO, Eunice; LOU, Jane; KURUVILLA, Leena; CALDERWOOD, David A.; TURK CORRESPONDENCE, Benjamin E. PPP6C negatively regulates oncogenic ERK signaling through dephosphorylation of MEK. In: **Cell Reports**, [S. l.], v. 34. [documento eletrônico]. Publicado em: 2021. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108928. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108928>. Acesso em: 6 jul. 2024.

CHRISTENSEN, M. K.; LIM, C. C. W.; SAHA, S.; PLANA-RIPOLL, O.; CANNON, D.; MOMEN, N. C.; WHITEFORD, H. A.; IBURG, K. M.; MCGRATH, J. J. The cost of mental disorders: a systematic review. In: **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, [S. l.], v. 29. [documento eletrônico]. Publicado em: 2020. DOI: 10.1017/S204579602000075X. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7443800/](https://pmc/articles/PMC7443800/). Acesso em: 9 jul. 2024.

COSMI, Lorenzo et al. Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25+ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines. In: **Blood**, [S. l.], v. 103, n. 8, p. 3117-3121. [documento eletrônico]. Publicado em: 2004. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-09-3302. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070693/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

CRAMER, Angélique O. J.; WALDORP, Lourens J.; VAN DER MAAS, Han L. J.; BORSBOOM, Denny. Comorbidity: a network perspective. In: **The Behavioral and brain sciences**, [S. l.], v. 33, n. 2-3, p. 137-150. [documento eletrônico]. Publicado em: 2010. DOI: 10.1017/S0140525X09991567. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584369/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

CRAN: Package corrgram. [s.d.]. Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/corrgram/index.html>. Acesso em: 1 jul. 2024.

CROESE, Tommaso; CASTELLANI, Giulia; SCHWARTZ, Michal. (2021). Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection. In: **Nature**

Immunology, v.22(9), 1083-1092. [documento eletrônico]. Publicado em: set. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-00994-2>. Acesso em: 7 jul. 2024

CRYAN, John F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. In: **Physiological reviews**, [S. l.], v. 99, n. 4, p. 1877-2013. [documento eletrônico]. Publicado em: 2019. DOI: 10.1152/PHYSREV.00018.2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

CUGURRA, Andrea et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science*, v. 373, n. 6553, 2021.

CUI, Lulu et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. In: **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2024 9:1, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1-32. [documento eletrônico]. Publicado em: 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01738-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01738-y>. Acesso em: 2 jul. 2024.

DE ALBUQUERQUE BRITO, Valéria Cristina; BELLO-CORASSA, Rafael; STOPA, Sheilarizzato; VASCONCELOSSARDINHA, Lucianamonteiro; DAHL, Catarinamagalhães; VIANA, Mariacarmen. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. In: **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 31, n. Special issue 1, p. e2021384, 2022. DOI: 10.1590/SS2237-9622202200006.ESPECIAL.

DEMAIO, Alexa; MEHROTRA, Shikhar; SAMBAMURTI, Kumar; HUSAIN, Shahid. The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases. In: **Journal of neuroinflammation**, [S. l.], v. 19, n. 1. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.1186/S12974-022-02605-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209107/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

DESHPANDE, A.; OSMAN, D.; MURTHY, V.; HUSSEIN, H. Extramedullary chronic phase chronic myeloid leukaemia (CML) involving the central nervous system: A case report. In: **EJHaem**, v. 5, n. 4, p. 859-862. [documento eletrônico]. Publicado em: 5 jun. 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jha2.967>. Acesso em: 8 jul. 2024.

DOWRICK, Christopher et al. Predicting long-term recovery from depression in community settings in Western Europe: evidence from ODIN. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 119-126. [documento eletrônico]. Publicado em: 2011. DOI: 10.1007/S00127-009-0179-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035318/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DREVETS, Wayne C.; WITTENBERG, Gayle M.; BULLMORE, Edward T.; MANJLI, Hussein K. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine. **Nature Reviews Drug Discovery** 2022 21:3, [S. l.], v. 21, n. 3,

p. 224-244. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.1038/s41573-021-00368-1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00368-1>. Acesso em: 6 jul. 2024.

DUREGOTTI, Elisa et al. Reduced secretion of neuronal growth regulator 1 contributes to impaired adipose-neuronal crosstalk in obesity. In: **Nature Communications** 2022 13:1, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1-16. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-34846-w. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34846-w>. Acesso em: 6 jul. 2024.

ELLIS, Amanda R.; BURCHETT, Woodrow W.; HARRAR, Solomon W.; BATHKE, Arne C. Nonparametric Inference for Multivariate Data: The R Package npmv. In: **Journal of Statistical Software**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 1-18. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. DOI: 10.18637/JSS.V076.I04. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v076i04>. Acesso em: 1 jul. 2024.

FINK, Max. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. **Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, [S. l.], v. 127, n. 441, p. 1-47. [documento eletrônico]. Publicado em: 2013. DOI: 10.1111/ACPS.12038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23215963/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

FISCHER, Felix; ZOCHOLL, Dario; RAUCH, Geraldine; LEVIS, Brooke; BENEDETTI, Andrea; THOMBS, Brett; ROSE, Matthias; KOSTOULAS, Polychronis. Prevalence estimates of major depressive disorder in 27 European countries from the European Health Interview Survey: accounting for imperfect diagnostic accuracy of the PHQ-8. In: **BMJ Ment Health**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 1-7. [documento eletrônico]. Publicado em: 2023. DOI: 10.1136/BMJMENT-2023-300675. Disponível em: <https://mentalhealth.bmj.com/content/26/1/e300675>. Acesso em: 9 jul. 2024.

FISHER, J. C. **inlmisc—Miscellaneous functions for the U.S. Geological Survey Idaho National Laboratory**; Project Office: U.S. Geological Survey software release, R package, Reston, Va. [documento eletrônico]. Publicado em: 2020. Disponível em: <https://www.rdocumentation.org/packages/inlmisc/versions/0.5.0>. Acesso em: 1 jul. 2024.

FITZGERALD, Paul J. Gray colored glasses: Is major depression partially a sensory perceptual disorder?. In: **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 151, n. 2, p. 418-422, 2013. DOI: 10.1016/J.JAD.2013.06.045.

FRAN MARTINS MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão — Ministério da Saúde**. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/na-america-latina-brasil-e-o-pais-com-maior-prevalencia-de-depressao>. Acesso em: 9 jul. 2024.

FRANCO, Rafael; PACHECO, Rodrigo; LLUIS, Carmen; AHERN, Gerard P.;

O'CONNELL, Peta J. The emergence of neurotransmitters as immune modulators. **Trends in immunology**, [S. l.], v. 28, n. 9, p. 400-407. [documento eletrônico]. Publicado em: 2007. DOI: 10.1016/J.IT.2007.07.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689291/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

FREIRE, Paula P. et al. The relationship between cytokine and neutrophil gene network distinguishes SARS-CoV-2–infected patients by sex and age. In: **JCI Insight**, [S. l.], v. 6, n. 10. [documento eletrônico]. Publicado em: 2021. DOI: 10.1172/JCI.INSIGHT.147535. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci>. Acesso em: 1 jul. 2024.

FRIENDLY, Michael. Corrgrams: Exploratory displays for correlatigon matrices. In: **American Statistician**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 316-324, 2002. DOI: 10.1198/000313002533.

FRIES, G. R.; SALDANA, V. A.; FINNSTEIN, J.; et al.. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Molecular Psychiatry*, In: **Springer Nature** [online]. 28(1), 284-297. [documento eletrônico]. Publicado em: 16 out. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01806-1>. Acesso em: 30 jun. 2024

FRITZ, Kristina; RUSSELL, Alex M. T.; ALLWANG, Christine; KUIPER, Sandy; LAMPE, Lisa; MALHI, Gin S. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable?. In: **Bipolar disorders**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 396-400. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. DOI: 10.1111/BDI.12499. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544121/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

FUMA GWAS. **Functional Mapping and Annotation of Genome-wide association studies**. [s.d.]. [documento eletrônico]. Disponível em: <https://fuma.ctglab.nl/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

FUJII, Takeshi; YAMADA, Shin; TAJIMA, Sonoko; FUJIMOTO, Kazuko; SUZUKI, Takeshi; KAWASHIMA, Koichiro; MLSAWA, Hidemi. Expression of Choline Acetyltransferase mRNA and Protein in T-Lymphocytes. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, [S. l.], v. 71, n. 7, p. 231–235, 1995. DOI: 10.2183/PJAB.71.231. Disponível em: <https://keio.elsevierpure.com/en/publications/expression-of-choline-acetyltransferase-mrna-and-protein-in-t-lym>. Acesso em: 6 jul. 2024.

GALILI, Tal. dendextend: An R package for visualizing, adjusting and comparing trees of hierarchical clustering. In: **Bioinformatics**, [S. l.], v. 31, n. 22, p. 3718-3720, 2015. DOI: 10.1093/BIOINFORMATICS/BTV428.

GASPERSZ, Roxanne; LAMERS, Femke; KENT, Justine M.; BEEKMAN, Aartjan T. F.; SMIT, Johannes H.; VAN HEMERT, Albert M.; SCHOEVERS, Robert A.; PENNINX, Brenda W. J. H. Longitudinal Predictive Validity of the DSM-5 Anxious

Distress Specifier for Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients With Major Depressive Disorder. In: **The Journal of clinical psychiatry**, [S. l.], v. 78, n. 2, p. 207-213. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. DOI: 10.4088/JCP.15M10221. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035515/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019. Global Burden of Disease Study 2019. In: **The lancet. Psychiatry**, v.9(2), p. 137-150. [documento eletrônico]. Publicado em: fev. 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(21\)00395-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(21)00395-3/fulltext). Acesso em: 10 jul. 2024

GOLDBERG, David; FAWCETT, Jan. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. In: **Depression and anxiety**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 471-478. [documento eletrônico]. Publicado em: 2012. DOI: 10.1002/DA.21939. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553107/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

GOLDBERG, David P. Anxious forms of depression. **Depression and anxiety**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 344-351. [documento eletrônico]. Publicado em: 2014. DOI: 10.1002/DA.22206. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281827/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

GORDON, John; BARNES, Nicholas M. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: Agony or ecstasy? **Trends in Immunology**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 438-443. [documento eletrônico]. Publicado em: 2003. DOI: 10.1016/S1471-4906(03)00176-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12909457/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

GRANDE, Iria; BERK, Michael; BIRMAHER, Boris; VIETA, Eduard. Bipolar disorder. In: **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 387, n. 10027, p. 1561-1572. [documento eletrônico]. Publicado em: 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388529/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

HASIN, Deborah S.; SARVET, Aaron L.; MEYERS, Jacquelyn L.; SAHA, Tulshi D.; RUAN, W. June; STOHL, Malka; GRANT, Bridget F. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. In: **JAMA psychiatry**, [S. l.], v. 75, n. 4, p. 336-346. [documento eletrônico]. Publicado em: 2018. DOI: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2017.4602. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450462/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

HERR, Nadine; BODE, Christoph; DUERSCHMIED, Daniel. The Effects of Serotonin in Immune Cells. In: **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [S. l.], v. 4. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. DOI: 10.3389/FCVM.2017.00048. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC5517399/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

HICKS, Emily M.; SEAH, Carina; COTE, Alanna; MARCHESE, Shelby; BRENNAND, Kristen J.; NESTLER, Eric J.; GIRGENTI, Matthew J.; HUCKINS, Laura M.

Integrating genetics and transcriptomics to study major depressive disorder: a conceptual framework, bioinformatic approaches, and recent findings. In: **Springer Nature / Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 1-14. [documento eletrônico]. Publicado em: 2023. DOI: 10.1038/s41398-023-02412-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-023-02412-7>. Acesso em: 2 jul. 2024.

HODES, Georgia E.; KANA, Veronika; et. al. Neuroimmune mechanisms of depression. In: **Nature Neuroscience**. 2015 18:10, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 1386-1393. [documento eletrônico]. Publicado em: out. 2015. DOI: 10.1038/nn.4113. [HHS Public Access, Nat Neurosci]. Publicado em: 1 out. 2016, p.1-19]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.4113> / <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843114/pdf/nihms775272.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2024.

HOFFMAN, John. 10 Logistic Regression - Ex: Depression (Hoffman) | Encyclopedia of Quantitative Methods in R, vol. 4: Multiple Linear Regression. In: , 2014.

HOME - GEO - NCBI. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

HUH, Jun R.; VEIGA-FERNANDES, Henrique. Neuroimmune circuits in inter-organ communication. **Nature Reviews Immunology** 2019 20:4, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 217–228, 2019. DOI: 10.1038/s41577-019-0247-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-019-0247-z>. Acesso em: 6 jul. 2024.

HURWITZ, S.N.; JUNG, S.K.; KURRE, P. Hematopoietic stem and progenitor cell signaling in the niche. In: **Leukemia**, v. 34, p. 3136-3148. [documento eletrônico]. Publicado em: 19 out. 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/33077865>. Acesso em: 12 jul. 2024.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Mental health**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-risks-issues/mental-health>. Acesso em: 9 jul. 2024.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study IHME, Seattle, WA. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study>. Acesso em: 9 jul. 2024.

JANSEN, Rick et al. The Metabolome-Wide Signature of Major Depressive Disorder. In: **Research Square**, [S. l.]. [documento eletrônico]. Publicado em: 2024. DOI: 10.21203/RS.3.RS-3127544/V1. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10543022/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10543022/). Acesso em: 10 jul. 2024.

KAHN, René S. et al. Schizophrenia. **Nature Reviews Disease Primers** 2015 1:1, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 1-23. [documento eletrônico]. Publicado em: 2015. DOI:

10.1038/nrdp.2015.67. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201567>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KAMRAN, Muhammad; LAIGHNEACH, Aodán; BIBI, Farhana; DONOHOE, Gary; AHMED, Naveed; REHMAN, Asim Ur; MORRIS, Derek W. Independent Associated SNPs at SORCS3 and Its Protein Interactors for Multiple Brain-Related Disorders and Traits. In: **Genes**, [S. l.], v. 14, n. 2. [documento eletrônico]. Publicado em: 2023. DOI: 10.3390/GENES14020482/S1. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/2/482/htm>. Acesso em: 6 jul. 2024.

KAPOOR, A.; PADMAVATHI, A.; MADHWAL, S.; MUKHERJEE, T. Dual control of dopamine in Drosophila myeloid-like progenitor cell proliferation and regulation of lymph gland growth. In: **EMBO Reports**, v. 23, n. 6, e52951. [documento eletrônico]. Publicado em: 27 abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.15252/embr.202152951>. Acesso em: 3 jul. 2024.

KASSAMBARA, A. Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests [R package rstatix version 0.6.0]. [S. l.], 2020.

KASSAMBARA, Alboukadel. “ggplot2” Based Publication Ready Plots [R package ggpubr version 0.6.0]. [S. l.], 2023. DOI: 10.32614/CRAN.PACKAGE.GGPUBR. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=ggpubr>. Acesso em: 1 jul. 2024.

KASSAMBARA, Alboukadel; MUNDT, Fabian. Multivariate Analysis II, Practical Guide to Principal Component Methods. In: **R**. v. 1. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. ed. [s.l.]: STHDA,[s.d.]. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/432197379/Alboukadel-Kassambara-Multivariate-Analysis-II-P>. Acesso em: 30 jul. 2021.

KAUFMANN, Cornelia; AGALAWATTA, Neelya; MASSON, Marc; MALHI, Gin S. Phenomenal insights: Catatonia - a matter of positioning ideas?. In: **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, [S. l.], v. 51, n. 8, p. 851-852. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. DOI: 10.1177/0004867417720037. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718720/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KAWASHIMA, Koichiro; FUJII, Takeshi. The lymphocytic cholinergic system and its biological function. In: **Life Sciences**, [S. l.], v. 72, n. 18–19, p. 2101-2109. [documento eletrônico]. Publicado em: 2003. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00068-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628464/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

KELLER, Jennifer; SCHATZBERG, Alan F.; MAJ, Mario. Current Issues in the Classification of Psychotic Major Depression. In: **Schizophrenia Bulletin**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 877. [documento eletrônico]. Publicado em: 2007. DOI: 10.1093/SCHBUL/SBM065. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC2632329/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KENDLER, K. S.; ZACHAR, P.; CRAVER, C. What kinds of things are psychiatric disorders?. In: **Psychological medicine**, [S. l.], v. 41, n. 6, p. 1143-1150. [documento eletrônico]. Publicado em: 2011. DOI: 10.1017/S0033291710001844. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860872/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KERAGE, Daniel; SLOAN, Erica K.; MATTAROLLO, Stephen R.; MCCOMBE, Pamela A. Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes. In: **Journal of Neuroimmunology**, [S. l.], v. 332, p. 99–111. [documento eletrônico]. Publicado em: 2019. DOI: 10.1016/J.JNEUROIM.2019.04.006.

KESSLER, Ronald C.; AGUILAR-GAXIOLA, Sergio; BERGLUND, Patricia A.; CARAVEO-ANDUAGA, Jorge J.; DEWIT, David J.; GREENFIELD, Shelly F.; KOLODY, Bohdan; OLFSON, Mark; VEGA, William A. Patterns and predictors of treatment seeking after onset of a substance use disorder. In: **Archives of general psychiatry**, [S. l.], v. 58, n. 11, p. 1065–1071. [documento eletrônico]. Publicado em: 2001. DOI: 10.1001/ARCHPSYC.58.11.1065. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11695954/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KESSLER, Ronald C.; BERGLUND, Patricia; DEMLER, Olga; JIN, Robert; KORETZ, Doreen; MERIKANGAS, Kathleen R.; RUSH, A. John; WALTERS, Ellen E.; WANG, Philip S. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). In: **JAMA**, [S. l.], v. 289, n. 23, p. 3095-3105. [documento eletrônico]. Publicado em: 2003. DOI: 10.1001/JAMA.289.23.3095. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196765>. Acesso em: 10 jul. 2024.

KIELING, Christian et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. In: **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 378, n. 9801, p. 1515-1525. [documento eletrônico]. Publicado em: 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60827-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008427/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KIELING, Christian et al. Worldwide Prevalence and Disability From Mental Disorders Across Childhood and Adolescence. Evidence From the Global Burden of Disease Study. In: **JAMA psychiatry**, vol. 81,4 (2024), 347-356. Publicado em: 31 jan. 2024. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/issue/81/4>. Acesso em: 9 jul. 2024.

KIKKAWA, Takako; CASINGAL, Cristine R.; CHUN, Seung Hee; SHINOHARA, Hiroshi; HIRAOKA, Kotaro; OSUMI, Noriko. The role of Pax6 in brain development and its impact on pathogenesis of autism spectrum disorder. In: **Brain Research**, [S. l.], v. 1705, p. 95-103. [documento eletrônico]. Publicado em: 2019. DOI: 10.1016/J.BRAINRES.2018.02.041.

KULESHOV, Maxim V. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. In: **Nucleic acids research**, [S. l.], v. 44, n. W1, p. W90–W97. [documento eletrônico]. Publicado em: 2016. DOI: 10.1093/nar/gkw377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141961/>. Acesso em: 2 jun. 2021.

LANG, Rui et al. Expression and mechanisms of interferon-stimulated genes in viral infection of the central nervous system (CNS) and neurological diseases. In: **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 13. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.1008072. Disponível em: /pmc/articles/PMC9618809/. Acesso em: 9 jul. 2024.

LARSON, Richard S.; SPRINGER, Timothy A. Structure and function of leukocyte integrins. In: **Immunological reviews**, [S. l.], v. 114, n. 1, p. 181-217. [documento eletrônico]. Publicado em: 1990. DOI: 10.1111/J.1600-065X.1990.TB00565.X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2196220/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

LÊ, Sébastien; JOSSE, Julie; HUSSON, François. FactoMineR: An R package for multivariate analysis. In: **Journal of Statistical Software**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 1-18. [documento eletrônico]. Publicado em: 2008. DOI: 10.18637/JSS.V025.I01.

LE, Trang T. et al. Identification and replication of RNA-Seq gene network modules associated with depression severity. In: **Translational Psychiatry 2018 8:1**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1-12. [documento eletrônico]. Publicado em: 2018. DOI: 10.1038/s41398-018-0234-3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0234-3>. Acesso em: 1 jul. 2024.

LEÓN-PONTE, Matilde; AHERN, Gerard P.; O'CONNELL, Peta J. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. In: **Blood**, [S. l.], v. 109, n. 8, p. 3139-3146. [documento eletrônico]. Publicado em: 2007. DOI: 10.1182/BLOOD-2006-10-052787. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158224/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

LEVER, Jake; KRZYWINSKI, Martin; ALTMAN, Naomi. Points of Significance: Principal component analysis. **Nature Methods**, [S. l.], v. 14, n. 7, p. 641–642, 2017. DOI: 10.1038/NMETH.4346.

LEVITE, Mia. Nerve-Driven Immunity: The Direct Effects of Neurotransmitters on T-Cell Function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 917, n. 1, p. 307-321. [documento eletrônico]. Publicado em: 2000. DOI: 10.1111/J.1749-6632.2000.TB05397.X. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05397.x>. Acesso em: 6 jul. 2024.

LI, F.; ZHU, Y.; WANG, T. et al. Characterization of gene regulatory networks underlying key properties in human hematopoietic stem cell ontogeny. In: **Cell Regeneration**, v.13, nº 9. [documento eletrônico]. Publicado em: 17 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13619-024-00192-z>. Acesso em: 9 jul. 2024.

LI, Tongfen; WEN, Yiqiong et. al. MST1/2 in inflammation and immunity. In: **Cell Adhesion & Migration**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1-15. [documento eletrônico]. Publicado em: 1 nov. 2023. DOI: 10.1080/19336918.2023.2276616. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19336918.2023.2276616>. Acesso em: 6 jul. 2024.

LIU, Mingxia; MA, Wen; HE, Yi; SUN, Zuoli; YANG, Jian. Recent Progress in Mass Spectrometry-Based Metabolomics in Major Depressive Disorder Research. **Molecules** **2023**, Vol. **28**, Page **7430**, [S. l.], v. 28, n. 21. [documento eletrônico]. Publicado em: 2023. DOI: 10.3390/MOLECULES28217430. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/21/7430/htm>. Acesso em: 9 jul. 2024.

LOVE, Michael I.; HUBER, Wolfgang; ANDERS, Simon. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. In: **Genome biology**, [S. l.], v. 15, n. 12. [documento eletrônico]. Publicado em: 2014. DOI: 10.1186/S13059-014-0550-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516281/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

LUNDORFF, Marie; HOLMGREN, Helle; ZACHARIAE, Robert; FARVER-VESTERGAARD, Ingeborg; O'CONNOR, Maja. Prevalence of prolonged grief disorder in adult bereavement: A systematic review and meta-analysis. In: **Journal of affective disorders**, [S. l.], v. 212, p. 138-149. [documento eletrônico]. Publicado em: 2017. DOI: 10.1016/J.JAD.2017.01.030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28167398/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MAGALHÃES-GUEDES, Karina Teixeira. Psychobiotic Therapy: Method to Reinforce the Immune System. In: **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, [S. l.], v. 20, n. 1. [documento eletrônico]. Publicado em: 2022. DOI: 10.9758/CPN.2022.20.1.17. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8813313/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413313/). Acesso em: 9 jul. 2024.

MALHI, Gin S. et al. Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity?. In: **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 542-547. [documento eletrônico]. Publicado em: 2014. DOI: 10.1177/0004867413513342. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270311/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MALHI, Gin S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. In: **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, [S. l.], v. 49, n. 12, p. 1087-1206. [documento eletrônico]. Publicado em: 2015. DOI: 10.1177/0004867415617657. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643054/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MALHI, Gin S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. In: **The Medical journal of Australia**, [S. l.], v. 208, n. 5, p. 219-225. [documento eletrônico]. Publicado em: 2018. DOI: 10.5694/MJA17.00658. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540132/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MALHI, Gin. S.; MANN, J. J.. Depression. In: **Lancet**, v. 392(10161), p. 2299-2312. [documento eletrônico]. Publicado em: 2 nov. 2018. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2). Acesso em: 2 jul. 2024.

MALIK, N. et al. Dysregulation of Mitochondrial Translation Caused by CBFB Deficiency Cooperates with Mutant PIK3CA and Is a Vulnerability in Breast Cancer. In: **AACR (American Association for Cancer Research)**, v.83. n. 8. [documento eletrônico]. Publicado em: 14 abr. 2023. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/8/1280/725099/Dysregulation-of-Mitochondrial-Translation-Caused>. Acesso em: 12 jul. 2024.

MANUKYAN, Artür; ÇENE, Erhan; SEDEF, Ahmet; DEMIR, Ibrahim. Dandelion plot: a method for the visualization of R-mode exploratory factor analyses. In: **Computational Statistics**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 1769-1791. [documento eletrônico]. Publicado em: 2014. DOI: 10.1007/S00180-014-0518-X/METRICS. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00180-014-0518-x>. Acesso em: 1 jul. 2024.

MARTINS-DE-SOUZA, Daniel. Proteomics, metabolomics, and protein interactomics in the characterization of the molecular features of major depressive disorder. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 16, n. 1. [documento eletrônico]. Publicado em: 2014. DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.1/DMARTINS. Disponível em: </pmc/articles/PMC3984892/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MAZZITELLI, J. A.; PULOUS, F.E.; SMYTH, L.C.D. et al. Skull bone marrow channels as immune gateways to the central nervous system. In: **Nature Neuroscience**, v. 26, p. 2052-2062. [documento eletrônico]. Publicado em: 23 nov. 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41593-023-01487-1>. Acesso em: 5 jul. 2024.

MAZZITELLI, J. A.; SMYTH, L.C.D.; CROSS, K.A. et al. Cerebrospinal fluid regulates skull bone marrow niches via direct access through dural channels. In: **Nature Neuroscience**, v. 25, p. 555-560. [documento eletrônico]. Publicado em: 17 mar. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41593-022-01029-1>. Acesso em: 5 jul. 2024.

MCGRATH, J. J. et al. Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. In: **Epidemiology and psychiatric sciences**, [S. l.], v. 29. [documento eletrônico]. Publicado em: 2020. DOI: 10.1017/S2045796020000633. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782057/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MITCHELL, Alex J.; VAZE, Amol; RAO, Sanjay. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. In: **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 374, n. 9690, p. 609-619. [documento eletrônico]. Publicado em: 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60879-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19640579/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MITCHELL, Melanie. Complexity: a guided tour. **Oxford University Press**, [S. l.], 2009. Disponível em: https://www.academia.edu/2851944/Complexity_a_guided_tour. Acesso em: 9 jul. 2024.

MÖLLER, Hans Jürgen; BANDELOW, Borwin; VOLZ, Hans Peter; BARNIKOL, Utako Birgit; SEIFRITZ, Erich; KASPER, Siegfried. The relevance of “mixed anxiety and depression” as a diagnostic category in clinical practice. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, [S. l.], v. 266, n. 8, p. 725–736, 2016. DOI: 10.1007/S00406-016-0684-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002521/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

MONROE, Scott M.; HARKNESS, Kate L. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. **Annual Review of Clinical Psychology**, [S. l.], v. 18, n. Volume 18, 2022, p. 329–357, 2022. DOI: 10.1146/ANNUREV-CLINPSY-072220-021440/CITE/REFWORKS. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MURRAY, Christopher J. L. et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, [S. l.], v. 396, n. 10258, p. 1223–1249, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620307522/fulltext>. Acesso em: 9 jul. 2024.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (NIMH). Major Depression - National Institute of Mental Health (NIMH). https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression#part_2567, [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>. Acesso em: 9 jul. 2024.

NEUROIMMUNE COMMUNICATION. **Nature Neuroscience** 2017 20:2, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 127-127. [documento eletrônico]. Publicado em: 16 jan. 2017. DOI: 10.1038/nn.4496. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.4496>. Acesso em: 6 jul. 2024.

NOH, Kyunchul; PARK, Jung Cheol; HAN, Jung Soo; LEE, Sung Joong. From Bound Cells Comes a Sound Mind: The Role of Neuronal Growth Regulator 1 in Psychiatric Disorders. In: **Experimental Neurobiology**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 1, 2020. DOI: 10.5607/EN.2020.29.1.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707565/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

OBATA, Yuuki; PACHNIS, Vassilis. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. In: **Gastroenterology**, [S. l.], v. 151, n. 5, p. 836, 2016. DOI: 10.1053/J.GASTRO.2016.07.044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002521/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

Acesso em: 9 jul. 2024.

OH, Hyunjung; NEWTON, Dwight; LEWIS, David; SIBILLE, Etienne. Lower Levels of GABAergic Function Markers in Corticotropin-Releasing Hormone-Expressing Neurons in the sgACC of Human Subjects With Depression. In: **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 13, p. 827972, 2022. DOI: 10.3389/FPSYT.2022.827972/FULL. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8913899/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041453/). Acesso em: 1 jul. 2024.

OLSON, Katherine E.; MOSLEY, R. L.; GENDELMAN, Howard E. The potential for treg-enhancing therapies in nervous system pathologies. In: **Clinical and experimental immunology**, [S. l.], v. 211, n. 2, p. 108-121. [documento eletrônico]. Publicado em: 26 mar. 2023. DOI: 10.1093/CEI/UXAC084. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041453/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **Mental health | OECD**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.oecd.org/en/topics/mental-health.html>. Acesso em: 9 jul. 2024.

PACHECO, Rodrigo et al. Glutamate released by dendritic cells as a novel modulator of T cell activation. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, [S. l.], v. 177, n. 10, p. 6695–6704, 2006. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.177.10.6695. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082582/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

PARKER, Gordon et al. Defining melancholia: A core mood disorder. **Bipolar disorders**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 235–237, 2017. DOI: 10.1111/BDI.12501. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599349/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

PIÑERO, Janet; BRAVO, Álex; QUERALT-ROSINACH, Núria; GUTIÉRREZ-SACRISTÁN, Alba; DEU-PONS, Jordi; CENTENO, Emilio; GARCÍA-GARCÍA, Javier; SANZ, Ferran; FURLONG, Laura I. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. **Nucleic acids research**, [S. l.], v. 45, n. D1, p. D833–D839, 2017. DOI: 10.1093/NAR/GKW943. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27924018/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

POPPELL, Michael; HAMMEL, Grace; REN, Yi. Immune Regulatory Functions of Macrophages and Microglia in Central Nervous System Diseases. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 24, n. 6, 2023. DOI: 10.3390/IJMS24065925. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982999/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

POULOUS, F.E.; CRUZ-HERNÁNDEZ, J.C.; YANG, C. et al. Cerebrospinal fluid can exit into the skull bone marrow and instruct cranial hematopoiesis in mice with bacterial meningitis. *Nat Neurosci*, v. 25, p. 567–576, 2022. Disponível em: _____. Acesso em: 5 jul. 2024.

QUATRINI, Linda; VIVIER, Eric; UGOLINI, Sophie. Neuroendocrine regulation of

innate lymphoid cells. **Immunological reviews**, [S. l.], v. 286, n. 1, p. 120–136, 2018. DOI: 10.1111/IMR.12707. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294960/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

RAMAKER, Ryne C. et al. Post-mortem molecular profiling of three psychiatric disorders. **Genome Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–12, 2017. DOI: 10.1186/S13073-017-0458-5/FIGURES/4. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-017-0458-5>. Acesso em: 1 jul. 2024.

RANSOHOFF, Richard M.; SCHAFER, Dorothy; VICENT, Angela; BLACHÈRE, Nathalie E; BAR-OR, Amit. Neuroinflammation: Ways in Which the Immune System Affects the Brain. Sumário do simpósio apresentado 17º encontro da Sociedade Americana para Neuroterapias experimentais (The American Society for Experimental NeuroTherapeutics - ASENT), realizado em Whashington DC., 20 fev. 2015. In: **Springer**. Publicado em: 26 ago. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604183/>. Acesso em 12 jul. 2024

RANKIN, Lucille C.; ARTIS, David. Beyond Host Defense: Emerging Functions of the Immune System in Regulating Complex Tissue Physiology. **Cell**, [S. l.], v. 173, n. 3, p. 554–567, 2018. DOI: 10.1016/J.CELL.2018.03.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29677509/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

REYNOLDS, Charles F.; FRANK, Ellen. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Depression in Adults: Not Good Enough. **JAMA psychiatry**, [S. l.], v. 73, n. 3, p. 189–190, 2016. DOI: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2015.3281. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815331/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

RINGNÉR, Markus. What is principal component analysis? **Nature Biotechnology** **2008 26:3**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 303–304, 2008. DOI: 10.1038/nbt0308-303. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt0308-303>. Acesso em: 1 jul. 2024.

RINNER, Ingo; KAWASHIMA, Koichiro; SCHAUENSTEIN, Konrad. Rat lymphocytes produce and secrete acetylcholine in dependence of differentiation and activation. **Journal of neuroimmunology**, [S. l.], v. 81, n. 1–2, p. 31–37, 1998. DOI: 10.1016/S0165-5728(97)00155-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521603/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

ROSENSTOCK, Hanna; MITAISHIVILI, Erna; LA PARRA, Columba. The essential role of an alternate mRNA translation initiation in the regulation of breast cancer cell metabolism. In: **AACR – American Association for Cancer Research**. [documento eletrônico], v.83(7). Publicado em: 1 abr. 2023. Disponível em: https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/7_Supplement/3704/719709/Abstract-3704-The-essential-role-of-an-alternate. Acesso em: 7 jul. 2024.

ROST, Nicolas; BINDER, Elisabeth B.; BRÜCKL, Tanja M. Predicting treatment outcome in depression: an introduction into current concepts and challenges. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 273, n. 1, p. 113, 2023. DOI: 10.1007/S00406-022-01418-4. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9957888/](https://pmc/articles/PMC9957888/). Acesso em: 10 jul. 2024.

RPubs - Collection of Correlation matrix. [s.d.]. Disponível em: <https://rpubs.com/bigcat/258548>. Acesso em: 1 jul. 2024.

SANKOWSKI, R.; SÜß, P.; BENKENDORFF, A. et al. Multiomic spatial landscape of innate immune cells at human central nervous system borders. In: **Nature Medicine**, v. 30, p. 186-198. [documento eletrônico]. Publicado em: 20 dez. 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02673-1>. Acesso em: 6 jul. 2024.

SANTOMAURO, Damian F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, [S. l.], v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621021437/fulltext>. Acesso em: 9 jul. 2024.

SARNO, Erika; MOESER, Adam J.; ROBISON, Alfred J. Neuroimmunology of depression. **Advances in Pharmacology**, [S. l.], v. 91, p. 259–292, 2021. DOI: 10.1016/BS.APHA.2021.03.004.

SCHILLER, M.; BEN-SHAANAN, T. L.; ROLLS, A. (2021). Neuronal regulation of immunity: Why, how, and where. In: **Nature Reviews Immunology**, v.21(1), p.20-36. Publicado em: 18 ago. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0387-1>. Acesso em: 3 jul. 2024

SCHMITGEN, Mike M.; DEPPING, Malte S.; BACH, Claudia; WOLF, Nadine D.; KUBERA, Katharina M.; VASIC, Nenad; HIRJAK, Dusan; SAMBATARO, Fabio; WOLF, Robert C. Aberrant cortical neurodevelopment in major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 243, p. 340–347, 2019. DOI: 10.1016/J.JAD.2018.09.021.

SCHLOSS, M.J.; HULSMANS, M.; ROHDE, D. et al. B lymphocyte-derived acetylcholine limits steady-state and emergency hematopoiesis. In: **Nature Immunology**, v. 23, p. 605-618. [documento eletrônico]. Publicado em: 28 mar. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41590-022-01165-7>. Acesso em: 30 jun. 2024.

SHI, W.; ZHU, Y. et. al. Malectin gene polymorphisms promote cerebral palsy via M2-like macrophage polarization. In: **Clinical Genetics**, [S. l.], v. 93, n. 4, p. 794-799. [documento eletrônico]. Publicado em: abr. 2018. DOI: 10.1111/CGE.13149. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.13149>. Acesso em:

6 jul. 2024.

SILVIN, Aymeric; QIAN, Jiawen; GINHOUX, Florent. Brain macrophage development, diversity and dysregulation in health and disease. In: **CMI – Cellular & Molecular Immunology**, v. 20, p. 1277-1289. [documento eletrônico]. 26 jul. 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41423-023-01053-6>. Acesso em: 6 jul. 2024.

SINGH, D.; GUEST, P. C. et. al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. In: **Journal of neuroinflammation**, v. 19, n. 1. [documento eletrônico]. Publicado em: 4 abr. 2022. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02429-7>. Acesso em: 6 jul. 2024.

SINGH, Saurabh; SHRI, Neha; DWIVEDI, Laxmi Kant. An association between multi-morbidity and depressive symptoms among Indian adults based on propensity score matching. **Scientific Reports 2022 12:1**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-18525-w. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-18525-w>. Acesso em: 6 jul. 2024.

SØRENSEN, Nina Vindegaard; ORLOVSKA-WAAST, Sonja; JEPPESEN, Rose; CHRISTENSEN, Rune Haubo; BENROS, Michael Eriksen. Neuroimmunological investigations of cerebrospinal fluid in patients with recent onset depression – a study protocol. **BMC Psychiatry**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 1–13, 2022. DOI: 10.1186/S12888-021-03633-0/TABLES/2. Disponível em: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-021-03633-0>. Acesso em: 6 jul. 2024.

SOUILHOL, C.; GONNEAU, C.; LENDINEZ, J. et al. Inductive interactions mediated by interplay of asymmetric signalling underlie development of adult haematopoietic stem cells. **Nature Communications**, v. 7. [documento eletrônico]. Publicado em: 8 mar. 2016. Disponível em: file:///C:/Users/Jo%C3%A3o%20N%C3%A9lio/Downloads/CelineSouilhol_NC_2016.pdf. Acesso em: 5 jul. 2024.

STEFFEN, Brian T. et al. Plasma Neuronal Growth Regulator 1 May Link Physical Activity to Reduced Risk of Type 2 Diabetes: A Proteome-Wide Study of ARIC Participants. **Diabetes**, [S. l.], v. 73, n. 2, p. 318, 2024. DOI: 10.2337/DB23-0383. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC10796298/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

STEIN, Dan J. et al. Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. **General hospital psychiatry**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 142–149, 2014. DOI: 10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2013.11.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342112/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

SUBKHANGULOVA, Aygul et al. SORCS 1 and SORCS 3 control energy balance

and orexigenic peptide production . **EMBO reports**, [S. l.], v. 19, n. 4, 2018. DOI: 10.15252/EMBR.201744810/SUPPL_FILE/EMBR201744810-SUP-0003-TABLEEV1.DOCX. Disponível em: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.201744810>. Acesso em: 6 jul. 2024.

SULLIVAN, Patrick. F.; GESCHWIND, Daniel H. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. In: **Cell** [online] v.177(1), 162-183. Publicado em: 21 mar. 2019. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showCitFormats?doi=10.1016%2Fj.cell.2019.01.015&pii=S0092-8674%2819%2930048-0>. Acesso em: 5 jul. 2024).

TAYLOR, Michael Alan; FINK, Max. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. **Journal of affective disorders**, [S. l.], v. 105, n. 1–3, p. 1–14, 2008. DOI: 10.1016/J.JAD.2007.05.023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659352/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

TOMAS-ROCA, Laura; QIU, Zhen; FRANSÉN, Erik; GOKHALE, Ragini; BULOVAITE, Edita; PRICE, David J.; KOMIYAMA, Noboru H.; GRANT, Seth G. N. Developmental disruption and restoration of brain synaptome architecture in the murine Pax6 neurodevelopmental disease model. **Nature Communications** 2022 **13:1**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–13, 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-34131-w. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34131-w>. Acesso em: 6 jul. 2024.

TORRES, Karen C. L.; ANTONELLI, Lis R. V.; SOUZA, Adriano L. S.; TEIXEIRA, Mauro M.; DUTRA, Walderez O.; GOLLOB, Kenneth J. Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. **Journal of neuroimmunology**, [S. l.], v. 166, n. 1–2, p. 144–157, 2005. DOI: 10.1016/J.JNEUROIM.2005.06.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026859/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

VOS, Theo et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, [S. l.], v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620309259/fulltext>. Acesso em: 9 jul. 2024.

WALSH, James T.; ZHENG, Jingjing; SMIRNOV, Igor; LORENZ, Ulrike; TUNG, Kenneth; KIPNIS, Jonathan. Regulatory T cells in central nervous system injury: A double-edged sword. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, [S. l.], v. 193, n. 10, p. 5013, 2014. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.1302401. Disponível em: </pmc/articles/PMC4225170/>. Acesso em: 9 jul. 2024.

WANG, Wenjuan; SUNG, Nayoung; GILMAN-SACHS, Alice; KWAK-KIM, Joanne. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 11, 2020.

DOI: 10.3389/FIMMU.2020.02025. Disponível em: /pmc/articles/PMC7461801/. Acesso em: 9 jul. 2024.

WATANABE, Kyoko; TASKESSEN, Erdogan; VAN BOCHOVEN, Arjen; POSTHUMA, Danielle. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA. **Nature Communications**, [S. l.], v. 8, n. 1, 2017. DOI: 10.1038/S41467-017-01261-5. Disponível em: /pmc/articles/PMC5705698/. Acesso em: 1 jul. 2024.

WICKHAM, Hadley. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. **Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society**, [S. l.], v. 174, n. 1, p. 245–246, 2016.

WICKHAM, Hadley. Flexibly Reshape Data [R package reshape version 0.8.9]. [S. l.], 2022. DOI: 10.32614/CRAN.PACKAGE.RESHAPE. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=reshape>. Acesso em: 1 jul. 2024.

WICKHAM, Hadley. A Grammar of Data Manipulation [R package dplyr version 1.1.4]. [S. l.], 2023. DOI: 10.32614/CRAN.PACKAGE.DPLYR. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=dplyr>. Acesso em: 1 jul. 2024.

WILLIAM REVELLE. CRAN: psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Researchpsych: Procedures for Psychological Psychometric, and Personality Research. Evanston, IllinoisNorthwestern University. 2024. Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/psych/citation.html>. Acesso em: 1 jul. 2024.

WILLNER, Paul; SCHEEL-KRÜGER, Jorgen; BELZUNG, Catherine. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. In: **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 37(10), 2331-2371. [documento eletrônico]. Publicado em: dez. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763412002163?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jul. 2024.

WILLSEY, A. J.; KROGAN, N. J.. **The Psychiatric Cell Map Initiative**: A convergent systems biological approach to illuminating key molecular pathways in neuropsychiatric disorders. In: **Cell**, 174(3), p. 505–520. Publicado em: 26 jul. 2018. Disponível em: <https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674%2818%2930784-0>. Acesso em: 2 jul. 2024.

WILSON, S.; HICKS, B. M.; FOSTER, K. T.; MCGUE, M.; IACONO, W. G. Age of Onset and Course of Major Depressive Disorder: Associations With Psychosocial Functioning Outcomes in Adulthood. **Psychological medicine**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 505, 2015. DOI: 10.1017/S0033291714001640. Disponível em: /pmc/articles/PMC4289461/. Acesso em: 10 jul. 2024.

WITTENBERG, Gayle M.; GREENE, Jon; VÉRTES, Petra E.; DREVETS, Wayne C.;

BULLMORE, Edward T. Major Depressive Disorder Is Associated With Differential Expression of Innate Immune and Neutrophil-Related Gene Networks in Peripheral Blood: A Quantitative Review of Whole-Genome Transcriptional Data From Case-Control Studies. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 88, n. 8, p. 625–637, 2020. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.006. Disponível em: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322320315912/fulltext>. Acesso em: 1 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: Transforming mental health for all. **WHO Team Mental Health, Brain Health and Substance Use (MSD)**, [S. l.], p. 296, 2022. a. DOI: ISBN 9789240049338. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acesso em: 9 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. [S. l.], 2022. b. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>. Acesso em: 9 jul. 2024.

WRAY, N. R. et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 36, 2012. DOI: 10.1038/MP.2010.109. Disponível em: </pmc/articles/PMC3252611/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

WRONA, Danuta. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. **Journal of neuroimmunology**, [S. l.], v. 172, n. 1–2, p. 38–58, 2006. DOI: 10.1016/J.JNEUROIM.2005.10.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375977/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

YAO, L.; YIN, H.; HONG, M. et al. RNA methylation in hematological malignancies and its interactions with other epigenetic modifications. In: **Leukemia**, v. 35, p. 1243–1257. [documento eletrônico]. Publicado em: 25 mar. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01225-1>. Acesso em: 3 jul. 2024.

YU, Guangchuang; WANG, Li Gen; HAN, Yanyan; HE, Qing Yu. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. **Omics : a journal of integrative biology**, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 284–287, 2012. DOI: 10.1089/OMI.2011.0118. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22455463/>. Acesso em: 1 jul. 2024.

YU, X.; YE, L.; LIANG, H.; LI, H.; GAO, S.; XU, C.; YANG, T.; SHI, Y.; LIU, L.; HUANG, R. The alterations in CD4+Treg cells across various phases of major depression. In: **Journal of affective disorders**, v. 362, p. 485–492. [documento eletrônico]. Publicado em: 1 out. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032724011066?via%3Di> hub. Acesso em: 1 jul. 2024.

ZHAO, A.; ZHOU, H.; YANG, J. et al. Epigenetic regulation in hematopoiesis and its implications in the targeted therapy of hematologic malignancies. In: **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, p. 71. [documento eletrônico]. Publicado em: 17 fev. 2023. Disponível em: file:///C:/Users/Jo%C3%A3o%20N%C3%A9lio/Downloads/Epigenetic_regulation_in_hematopoiesis_and_its_imp.pdf. Acesso em: 1 jul. 2024.

ZHENG, Junjie; WOMER, Fay Y.; TANG, Lili; GUO, Huiling; ZHANG, Xizhe; TANG, Yanqing; WANG, Fei. Integrative omics analysis reveals epigenomic and transcriptomic signatures underlying brain structural deficits in major depressive disorder. **Translational Psychiatry** 2024 **14:1**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–10, 2024. DOI: 10.1038/s41398-023-02724-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-023-02724-8>. Acesso em: 10 jul. 2024.

ZHONG, Xiaogang et al. Integrated analysis of transcriptional changes in major depressive disorder: Insights from blood and anterior cingulate cortex. **Heliyon**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. e28960, 2024. DOI: 10.1016/J.HELİYON.2024.E28960.

APÊNDICE A – Manuscritos Publicados Durante o Doutorado

Durante o doutorado, em colaboração com “*Department of Medicine, Division of Molecular Medicine, Laboratory of Medical Investigation 29, University of São Paulo (USP) School of Medicine*”, foram publicados diversos artigos relacionados ao tema da neuroimunologia integrativa e sistêmica.

Artigo 1: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39230167/>

The Global Evolution and Impact of Systems Biology and Artificial Intelligence in Stem Cell Research and Therapeutics Development: A Scoping Review.

Thayna Silva-Sousa, Júlia Nakanishi Usuda, Nada Al-Arawe, Francisca Frias, Irene Hinterseher, Rusan Catar, Christian Luecht, Katarina Riesner, Alexander Hackel, Lena F Schimke, Haroldo Dutra Dias, Igor Salerno Filgueiras, Helder I Nakaya, Niels Olsen Saraiva Camara, Stefan Fischer, Gabriela Riemekasten, Olle Ringdén, Olaf Penack, Tobias Winkler, Georg Duda, Dennyson Leandro M Fonseca, Otavio Cabral-Marques, Guido Moll. *Stem Cells*. 2024 Sep 4: sxae054. doi: 10.1093/stmcls/sxae054

Artigo 2: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.04.05.24305287v1>

Integrative Systems Immunology Analysis Reveals Elevated Anti-AGTR1 Levels with Accumulating COVID-19 Symptoms.

Leandro M Fonseca, Maj Jäpel, Igor Salerno Filgueiras, Gabriela Crispim Baiochi, Yuri Ostrinski, Gilad Halpert, Yael Bublil Lavi, Elroy Vojdani, Juan Carlo Santos e Silva, Júlia Nakanishi Usuda, Paula P. Freire, Adriel Leal Nóbile, Anny Silva Adri, Pedro Barcelos Marçal, Yohan Lucas Gonçalves Corrêa, Fernando Yuri Nery do Vale, Letícia Oliveira Lopes, Solveig Lea Schmidt, Xiaoqing Wang, Carl Vahldieck, Benedikt Fels, Lena F. Schimke, Mario Hiroyuki Hirata, Gustavo Cabral-Miranda, Taj Ali AKhan, Rusan Catar, Guido Moll, Thayna Silva-Sousa, Yen-Rei A Yu, Rodrigo JS Dalmolin, Howard Amital, Aristo Vojdani, Helder Nakaya, Hans D. Ochs, Jonathan I. Silverberg, Jason Zimmerman, Israel Zyskind, Avi Z Rosenberg, Kai Schulze-Forster, Harald Heidecke, Alexander Hackel, Kristina Kusche-Vihrog, Yehuda Shoenfeld, Gabriela Riemekasten, Reza Akbarzadeh, Alexandre H.C. Marques, Otavio Cabral-Marques. *Preprint, MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.04.05.24305287>

Artigo 3. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.05.22.24307755v3>

COVID-19 vaccination atlas: an integrative systems vaccinology approach.

Wasim Aluísio Prates-Syed, Dennyson Leandro Mathias da Fonseca, Shahab Zaki Pour, Lena F. Schimke, Aline Lira, Nelson Cortes, Jaqueline Dinis Queiroz Silva, Evelyn Carvalho, Igor Salerno Filgueiras, Tania Geraldine Churascari Vences, Lorena C. S. Chaves, Gerhard Wunderlich, Ricardo Durães-Carvalho, Niels O. S. Câmara, Haroldo Dutra Dias, Hans D. Ochs, José E. Krieger, Helder I Nakaya, Otávio Cabral-Marques, Gustavo Cabral-Miranda. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.22.24307755>

Artigo 4. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.06.19.24309033v1>

Immunophenotype signatures in acute leukemias unveiled by integrative systems immunology.

Ian Antunes Ferreira Bahia, Rafael Duarte Lima, Gustavo Henrique de Medeiros Oliveira, Antonia Pereira Rosa Neta, Igor Salerno Filgueiras, Lena Schimke Marques, Alexandre Henrique Marques, Leandro M Fonseca Dennyson, Pedro Marçal Barcelos, Adriel Leal Nóbile, Anny Silva Adri, Júlia Nakanishi Usuda, Hans D. Ochs, Haroldo Dutra Dias, Helder I Nakaya, Rodrigo de Souza Barroso, André Ducati Luchessi, Otávio Cabral-Marques, Geraldo Barroso Cavalcanti Junior. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.06.19.24309033>