

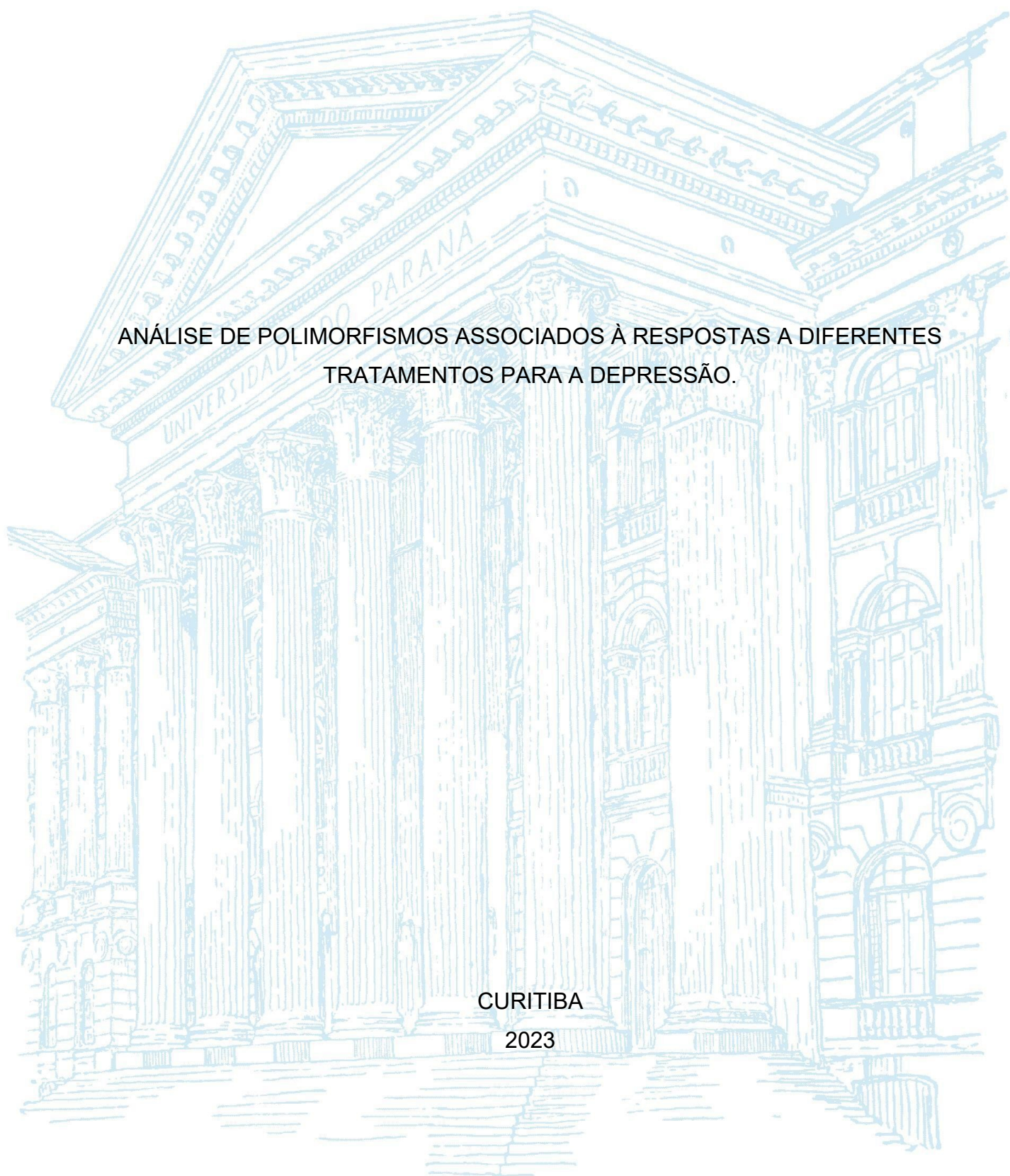
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RAFAEL HIROSHI ANMA ONO

ANÁLISE DE POLIMORFISMOS ASSOCIADOS À RESPOSTAS A DIFERENTES
TRATAMENTOS PARA A DEPRESSÃO.

CURITIBA

2023



RAFAEL HIROSHI ANMA ONO

ANÁLISE DE POLIMORFISMOS ASSOCIADOS À RESPOSTAS A DIFERENTES
TRATAMENTOS PARA A DEPRESSÃO.

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas, Departamento de Genética, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

Orientador: Ricardo Lehtonen Rodrigues de Souza

CURITIBA

2023

TERMO DE APROVAÇÃO

AGRADECIMENTOS

Antes de qualquer outra entidade ou pessoa, gostaria de agradecer a quem rogo e chamo de mãe. Minha mãe, aquela que é tudo, é universal e silenciosa. Você que é pura energia e matéria, agradeço acima de tudo, pela existência e por ouvir ou não ouvir minhas preces mesquinhas e egocêntricas. Ainda que possa não haver ninguém do outro lado de fato escutando, agradeço a possibilidade de ter alguém com quem posso desabafar e confessar o mais obscuro do meu eu.

Por segundo, não poderia deixar de agradecer a todos os irmxs a quem por egoísmo, nós, humanos, usamos para satisfazer essa maldição chamada curiosidade e existência. Desde os ratos, vacas, galinhas e camundongos até as plantas, fungos, protozoários e bactérias. Sinto muito por ser egoísta a ponto de sacrificar suas vidas para satisfazer minha gula, curiosidade, frio e preguiça. Saber e sobreviver é preciso, infelizmente saber e sobreviver é uma necessidade desnecessária da minha espécie egocêntrica.

Agradeço por terceiro aos mestres que passaram pela minha vida. Agradeço tanto aqueles que me ensinaram o que não quero ser na vida quanto aqueles que me ensinaram o que quero. Agradecer tanto aos mestres que me ensinaram sem saber ler quanto aqueles que escrevem, extensos, inacessíveis e elaborados, artigos e livros.

Por último, e talvez o meu agradecimento mais importante, gostaria de agradecer à família que escolhemos ter. Agradeço sem mais o que dizer, pois tudo que eu tenho é essa pura gratidão. Gratidão irracional e sem sentido, e ainda assim repleta de sentimentos sentidos e razões emocionais.

"Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe"

Almir Sater.

RESUMO

A depressão é a principal doença que atinge o povo brasileiro quando considerado o tempo vivido com incapacitação (BRASIL,2023). Ainda que seja um problema de saúde grave, seu tratamento e prevenção são frequentemente negligenciados. Quando tratada, ainda existe uma grande taxa de não resposta ao tratamento ou um tratamento com consideráveis efeitos colaterais. Muito dessa ineficiência do tratamento se deve ao desconhecimento relativo à fisiopatologia da doença. Nesse trabalho investigamos genes e alelos associados a resposta ou não resposta a diferentes fármacos, tentando encontrar intersecções entre diversos estudos de GWAS que dessem pistas a respeito da fisiopatologia da doença. Foram encontrados dois genes (AGBL1 e TGFA) que apresentam potencial relevância na elucidação da fisiopatologia da depressão maior.

Palavras-chave: Depressão; GWAS; Fármacos; genes; intersecções.

ABSTRACT

Depression is the main disease that affects the Brazilian people when considering the time lived with disability (BRASIL,2023). Although it is a serious health problem, its treatment and prevention are often neglected. When treated, there is still a high rate of non-response to treatment or treatment with considerable side effects. Much of this treatment inefficiency is due to lack of knowledge regarding the physiopathology of the disease. In this work we investigated genes and alleles associated with response or non-response to different drugs, trying to find intersections between different GWAS studies that would provide clues regarding the physiopathology of the disease. Two genes (AGBL1 and TGFA) were found that have potential relevance in elucidating the physiopathology of major depression.

Keywords: Depression; GWAS; Drugs; genes; intersections.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Diferentes transtornos do tipo Depressivo.....	3
2.2 Farmacodinâmica dos medicamentos utilizados para o tratamento dos transtornos depressivos.....	5
3 OBJETIVOS.....	8
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
6 CONCLUSÃO.....	27
7 REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença muito comum em todo o globo. Estima-se que 3,8% da população mundial seja afetada. Mais de 700.000 pessoas suicidam-se todos os anos, sendo a quarta maior causa da morte de pessoas de 15 à 29 anos. Apesar de existirem tratamentos efetivos, a maioria dos afetados não recebem tratamento adequado devido a erro no diagnóstico, a falta de recursos, falta de profissionais habilitados e o estigma social que as doenças mentais carregam. Enquanto existe o não diagnóstico da depressão, existem aqueles que não possuem depressão mas fazem o uso de antidepressivos prescritos (WHO, 2022).

No Brasil, a depressão é a principal patologia quando considerado o tempo vivido com incapacitação. É considerado pelo governo brasileiro como um problema grave de saúde. Entre as causas, estudos com gêmeos apontam a existência de um fator de predisposição genética (BRASIL, 2023). O portal governamental chega a se referir aos diversos subtipos, de maneira superficial, do transtorno depressivo, especificando-os qualitativamente, mas sem distingui-los de forma quantitativa.

Segundo ainda o mesmo portal, a depressão se apresenta em sete subtipos: Distímia; Depressão endógena; Depressão atípica; Depressão sazonal; Depressão psicótica; Depressão secundária e Depressão bipolar. A classificação feita pelo Ministério da Saúde diverge daquela que é feita pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), principal documento norteador do diagnóstico de transtornos psiquiátricos nos estudos científicos.

O DSM-V classifica os transtornos depressivos em oito categorias: O transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. De forma geral, os transtornos depressivos são caracterizados por um humor triste, alterações cognitivas e somáticas afetando as capacidades de funcionamento do organismo (American Psychiatric Association, 2014).

O transtorno depressivo, como indicado em ambas as classificações, ainda pode estar associado a outras condições médicas ou a nenhuma causa específica. Fato este que complica a questão do diagnóstico.

A fisiopatologia da depressão também não está bem elucidada. A teoria mais aceita atualmente aponta para uma deficiência na sinapse por meio do neurotransmissor serotonina. Os medicamentos mais utilizados no tratamento da depressão são os bloqueadores da recaptação da serotonina. O mesmo modelo vem sendo contestado devido ao efeito retardado da medicação e a não efetividade em boa parte dos pacientes. Estudos recentes apontam que os medicamentos utilizados para o tratamento não apresentam efeito significativo quando comparado com efeito placebo devidamente calibrado para casos em que a medicação provoca efeito colateral (KIRSCH, 2014).

Como toda a teoria serotoninérgica, ou quase toda ela, se apoia sobre o funcionamento da medicação hoje utilizada, a mesma apresenta-se fragilizada pela questão apontada anteriormente. Novos medicamentos também têm se mostrado eficientes em casos em que bloqueadores seletivos para a recaptação de serotonina não se mostraram efetivos. Fármacos como o canabidiol vêm sendo apontados como eficientes antidepressivos justamente por não se tratar de uma droga seletiva, podendo possuir mais alvos moleculares e ter uma melhor atuação em doenças de caráter complexo (Yane Costa Chaves, et al., 2018).

Dada a evidência fornecida por estudos com gêmeos, aponta-se para a existência de um fator genético para a predisposição. Estudos de GWAS (Genome Wide Association Study) vem sendo utilizados a fim de encontrar genes e SNPs (Single nucleotide polymorphism, que são variações no genoma de uma única base nitrogenada) candidatos relacionados com a patologia. Estudos tem mostrado também uma substancial herdabilidade dos traços de respostas aos antidepressivos (Pare & Mack, 1971; Oreilly, et al., 1994; Franchini et al., 1998; Malhotra et al., 2004)

Novos estudos com GWAS vem investigando o uso de medicamentos como Quetamina, com potencial farmacológico no tratamento da depressão. Existindo evidência do seu efeito em clínica apresenta possíveis novas vias fisiopatológicas visto que os alvos da droga supracitada são receptores glutamatérgicos (Wei Guo, et al., 2019). Nesse sentido, os GWAS tem se provado úteis à medida que a farmacogenômica investiga as diferenças genéticas entre as respostas ao tratamento com diversos fármacos e com diferentes alvos moleculares.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Diferentes transtornos do tipo Depressivo.

Os transtornos depressivos são caracterizados pelo humor triste, vazio ou irritável, com alterações cognitivas e somáticas afetando de maneira significativa a funcionalidade psicossocial e sofrimento intenso do acometido (American Psychiatric Association, 2014). O então denominado Transtorno Depressivo maior (TDM) representa a condição clássica desse grupo de transtornos. Sendo, portanto o principal transtorno e o mais estudado para esse grupo de transtornos.

2.1.1 Transtorno disruptivo de regulação do Humor

A característica central para o diagnóstico desse transtorno é a irritabilidade grave e crônica, com frequência resultando em explosões de raiva, geralmente desencadeados por sentimento de frustração. O mesmo pode ser frequentemente confundido e erroneamente diagnosticado como transtorno bipolar durante a infância. Sendo assim, o mesmo se diferencia dos transtornos bipolares pelo carácter episódico dos eventos explosivos de raiva (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.2 Transtorno Depressivo Maior

O Transtorno Depressivo Maior é profundamente marcado por um constante humor deprimido, persistente por mais de duas semanas. Insônia ou hipersonia, fadiga ou perda de energia, perda ou ganho significativo do peso, agitação ou retardo psicomotor, perda de prazer ou interesse, sentimentos de inutilidade, sentimento de culpa excessiva ou inapropriada, dificuldade de concentração, indecisão e ideação suicida, todos cotidianos ou quase cotidianamente, marcam como sintomas diagnósticos do transtorno (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.3 Transtorno Depressivo Persistente (Distímia)

A distímia apresenta uma consolidação do transtorno depressivo maior. Se caracteriza por persistir por período maior que dois anos, sem períodos de ausência dos sintomas por mais de dois meses, sem episódios maníacos ou hipomaníacos (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.4 Transtorno disfórico pré-menstrual

O transtorno disfórico pré-menstrual se caracteriza por estar presentes em quase todo ciclo menstrual, sendo, portanto, exclusivo de pessoas que menstruam. Para este transtorno são descritos como sintomas a labilidade afetiva acentuada, irritabilidade, humor deprimido e ansiedade acentuada, apresentando remissão no período pós menstrual (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.5 Transtorno depressivo induzido por substância/medicamento

O transtorno depressivo induzido por substância é ocasionado pelo uso de substância capaz de provocar tal condição, sendo apontadas de forma mais clara pelo manual o álcool, a fenciclidina, os opioides, as anfetaminas e a cocaína. Nesses casos, a causa é clara. É importante salientar, no entanto, que a condição de outras formas de transtorno depressivo podem ser condições de risco para o início do uso de substâncias. Nesse sentido é importante a observação se os sintomas iniciam antes ou depois do início do uso da substância (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.6 Transtorno depressivo devido a outra condição médica

O critério diagnóstico essencial para esse transtorno depressivo é estar ligado direta e fisiologicamente a outra condição médica. Sendo necessário, portanto, a identificação dessa condição médica como causadora do humor deprimido ou perda do prazer (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.7 Outro transtorno depressivo especificado

Acontece em breves períodos sem atingir condições mínimas para ser diagnosticado como pertencente a outro transtorno depressivo, no entanto, pode ser especificado como mais próximo de um ou de outro subtipo dos transtornos depressivos (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.8 Transtorno depressivo não especificado

Semelhante ao transtorno citado anteriormente, o diagnóstico é aplicável para casos em que os sintomas não atingem o mínimo de critérios diagnósticos. Difere do especificado por não haver indícios de uma especificação (American Psychiatric Association [APA], 2014).

2.2 Farmacodinâmica dos medicamentos utilizados para o tratamento dos transtornos depressivos.

Os fármacos atualmente disponíveis para o tratamento dos transtornos depressivos se dividem em quatro classes: Inibidores seletivos da recaptação de Serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ATs) e Inibidores de monoamina oxidases (IMAOs) (Clark S. L., et al, 2011).

2.2.1 Bupropiona

A bupropiona é um inibidor da recaptação da norepinefrina e dopamina (NDRI) (Wishart D.S., et al., 2006). Usada geralmente no tratamento de Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Disruptivo da Regulação do Humor e tabagismo. O fármaco inibe fracamente a recaptação de norepinefrina e dopamina da fenda sináptica, atuando como um antidepressivo atípico. O medicamento não atua clinicamente sobre a via serotoninérgica (Wishart D.S., et al., 2006).

Sendo um medicamento que aumenta a oferta de norepinefrina e dopamina na fenda sináptica, o mesmo possui efeitos estimulantes sobre o sistema nervoso central. Devido ao efeito estimulante do sistema nervoso central, a bupropiona é uma potencial droga de abuso com efeitos semelhantes ao uso de anfetaminas (Wishart D.S., et al., 2006).

2.2.2 Sertralina

A sertralina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (SSRI) similar a fluoxetina ou citalopram (Wishart D.S., et al., 2006). Estudos tem mostrado que a mesma melhora a cognição em pacientes deprimidos, tendo menos efeitos colaterais que os antidepressivos tricíclicos (Wishart D.S., et al., 2006).

A sertralina age seletivamente sobre os recaptadores 5HT de serotonina das membranas pré-sinápticas, inibindo-os, dessa forma a molécula aumenta a concentração de serotonina na fenda, aumentando sua biodisponibilidade (Wishart D.S., et al., 2006).

2.2.3 Olanzapina

Olanzapina é um medicamento antipsicótico usado no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar. É usado de forma associada com medicamentos antidepressivos já que MDD pode ser caracterizada também por surtos psicóticos. O medicamento não é utilizado como um antidepressivo no tratamento da depressão, mas como um medicamento associado (Wishart D.S., et al., 2006).

Olanzapina atua sobre os receptores de dopamina D2, diminuindo sintomas de psicose como pensamento e fala desorganizadas e alucinações (Wishart D.S., et al., 2006). O medicamento, no entanto, também age sobre os receptores 5HT2A de serotonina, clinicamente prevenindo sintomas como anedonia e deficit de atenção (Wishart D.S., et al., 2006).

2.2.4 Citalopram e Escitalopram

Citalopram e escitalopram são dois enantiômeros estruturais cujas funções são de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI's) (Wishart D.S., et al., 2006). O mecanismo de ação ainda não é totalmente claro, mas presume-se que esteja relacionado com uma potenciação da atividade serotoninérgica do sistema nervoso central, potencialmente pela inibição dos transportadores sódio-dependente de serotonina (Wishart D.S., et al., 2006).

As moléculas também se ligam com menos afinidade a receptores de norepinefrina, acetilcolina e histamina, possuindo uma afinidade muito baixa para esses ligantes (Wishart D.S., et al., 2006).

2.2.5 Quetamina e escetamina

Esses enantiômeros são antagonistas não seletivos e não competitivos dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor ionotrópico de glutamato. O exato mecanismo de ação sobre transtornos depressivos ainda é desconhecido (Wishart D.S., et al., 2006).

2.2.6 Medicamentos fornecidos pelo SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece medicamentos de forma gratuita dentro do sistema público de saúde, ou ainda a custos menores dentro dos estabelecimentos privados. Esses medicamentos são divulgados em documento oficial do ministério da saúde intitulado Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). A versão de 2022, dos medicamentos tratados neste estudo, estão inclusos apenas Bupropiona e Olanzapina (BRASIL, 2022).

Outros medicamentos, sem estudos de GWAS para suas respostas são disponibilizados dentro do Sistema Único de Saúde para o tratamento de transtornos depressivos: amitriptilina (Antidepressivo tricíclico), carbamazepina (anticonvulsivante), carbonato de lítio (Estabilizador de Humor sem farmacodinâmica compreendida), fluoxetina (inibidor seletivo da recaptação de Serotonina), haloperidol (antipsicótico), lamotrigina (anticonvulsivante), nortriptilina (antidepressivo tricíclico), quetiapina (antipsicótico), risperidona (antipsicótico), valproato de sódio (anticonvulsivante).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Dado a diversidade com que se apresentam as respostas para diferentes transtornos do tipo depressivo, o presente trabalho investiga as semelhanças e diferenças genéticas associada a repostas a cada tratamento farmacológico para transtornos do tipo depressivo.

3.2 Objetivos específicos

Comparar geneticamente, os diferentes tratamentos para transtornos do tipo depressivo e sua efetividade, averiguar se existem diferenças ou semelhanças significativas nos genes candidatos para transtornos do tipo depressivo. Visa, sobretudo, contribuir na elucidação da fisiopatologia desse grupo de transtornos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais e metodologia utilizada

O presente trabalho foi dividido em duas partes metodológicas interdependentes, ambas realizadas *in silico*. A primeira parte é um estudo produzido por análise de dados. A segunda foi produzida como um estudo de revisão.

Para a primeira parte do estudo, foram utilizados conjuntos de dados disponíveis no GWAS *catalog* — mantido pelo Instituto Europeu de Bioinformática (EMBL-EBI), a linguagem de programação *R project* (R Core Team, 2023) e o pacote de dados contendo algoritmos para a mesma linguagem denominado “*gwasrapidd*”.

Os dados obtidos do repositório virtual GWAS *catalog* foram triados e submetidos à análise computacional por meio do pacote de dados “*gwasrapidd*” (Ramiro Magno & Ana-Teresa Maia, 2019) dentro do ambiente de programação ofertado pelo *R project*.

Em geral, para estudos GWAS, o valor de *p* utilizado como limite de significância é de 5,00 E-8, com o valor ajustado para evitar associações falsamente positivas. Contudo, novas pesquisas têm defendido um afrouxamento do valor de *p* para 5,00 E-7 com a finalidade de incluir variantes mais raras (Chen, Z., et al, 2021).

Para a finalidade das análises realizadas foram incluídas associações com valores de *p* menores que 5,00 E-6 a fim de incluir o maior número de possíveis associações. Durante a discussão dos resultados, será ponderado a respeito à significância de cada associação encontrada, levando em consideração tanto aquilo que foi convencionado quanto o afrouxamento sugerido.

Foram também segregados os alelos apontados como fator de risco para a indução de algum tipo de efeito colateral dos alelos apontados simplesmente como associações com possíveis respostas ao medicamento, dado que o efeito colateral possa vir induzir enviesamento, como apontado por Irving Kirsch em 2014.

GWAS referentes a efetividade diferencial de diferentes fármacos utilizados no tratamento dos transtornos do tipo depressivo foram comparados, de forma a encontrar polimorfismos em genes que se apresentaram como candidatos em mais de um deles. Os resultados foram apresentados na forma de diagramas de Venn.

A análise em questão consiste na comparação dos polimorfismos apontados como candidatos pelo GWAS para diferentes respostas a tratamento farmacológico. A análise buscou por intersecções, congruências e diferenças entre os polimorfismos. Se encontrados genes e alelos candidatos, os mesmos foram submetidos a metodologia seguinte.

Os genes e alelos encontrados foram investigados quanto a proteínas que codificam ou como influenciam na transcrição de regiões codificantes. Foram então analisadas como as proteínas e suas funcionalidades fisiológicas atuam potencialmente dentro das fisiopatologias dos transtornos depressivos.

Para a finalidade desse estudo foram investigados os seguintes traços: “resposta ao tratamento com bupropiona”, “não resposta ao tratamento com bupropiona”, “resposta ao tratamento com bupropiona com efeitos colaterais”, “resposta ao tratamento com sertralina”, “resposta ao tratamento com sertralina e olanzapina”, “resposta ao tratamento com citalopram e escitalopram”, “Não resposta ao tratamento com citalopram e escitalopram”, “resposta ao tratamento com citalopram”, “resposta ao tratamento com quetamina” e “sem resposta a tratamento”.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os polimorfismos associados com a resposta ao tratamento de depressão maior com bupropiona estão apresentadas na tabela 1. Destaque para o detalhe que somente rs1908557-T apresenta significância de acordo com o que usualmente é utilizado para estudos GWAS ($p < 5,00E-8$).

Tabela 1. Polimorfismos e genes associados a respostas ao tratamento farmacológico com a bupropiona no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs1908557-T	<i>SNCA, GPRIN3</i>	3,00E-08	
rs77945277-?	<i>BAZ1A</i>	2,00E-07	
Rs4839421-?	<i>CYMP, PROK1</i>	5,00E-07	
rs75995702-?	<i>LINC02740, HNRNPKP3</i>	7,00E-07	
rs34102224-?	<i>RPL23AP54, RN7SL318P</i>	1,00E-06	(Li Q. S., et al, 2020)
rs200855945-?	<i>SSPN, BHLHE41</i>	4,00E-07	
rs78087832-?	<i>CCDC195, CUL3</i>	6,00E-07	
rs112106319-?	<i>TNC, DELEC1</i>	1,00E-06	
rs73425402-?	<i>NAV3</i>	1,00E-06	
rs112538845-?	<i>ENPP6, STOX2</i>	6,00E-07	

*O banco de dados utilizado usa o “?” para demonstrar uma indeterminação do nucleotídeo encontrado nessa posição.

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

Os polimorfismos associados a ausência de repostas ao tratamento de depressão maior com bupropiona se encontram na tabela 2. Ambos os dados apresentados na tabela 1 e 2 são derivadas de um mesmo estudo (Li Q. S., et al, 2020). Apesar da grande significância ($p = 2,00 E-17$) apontada para a associação com o polimorfismo rs190783615-?, mapeado nos genes *RNA5SP516* e *SPANXN4*,

o autor não se aprofunda ou faz discussões a respeito do papel fisiológico a respeito desses genes em seu artigo.

Tabela 2. Polimorfismos e genes associados a ausência de respostas ao tratamento farmacológico com a bupropiona no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs190783615-?	<i>RNA5SP516</i> , <i>SPANXN4</i>	2,00E-17	
rs201203751-?	<i>FYB1</i>	5,00E-07	
rs183124483-?	<i>NLK</i>	6,00E-07	(Li Q. S., et al, 2020)
rs56388524-?	<i>HCN1</i> , <i>EMB</i>	7,00E-07	
rs143405544-?	<i>ADAMTS6</i>	7,00E-07	
rs183042538-?	<i>ZHX3</i>	8,00E-07	

*O banco de dados utilizado usa o “?” para demonstrar uma indeterminação do nucleotídeo encontrado nessa posição.

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

As associações pertinentes ao tratamento de depressão maior com bupropiona incluindo efeitos colaterais se encontram na tabela 3. O estudo realizado por Clarck S.L., et al, 2011 destaca a importância dos genes *SACM1L*, *WDFY4* e *MAGL2* para determinação de resposta com efeitos colaterais ao tratamento, indicando existir uma maior concentração de associações mapeadas nesse gene. Os genes apresentados na tabela 3 não atingem o nível de significância estabelecido geralmente para estudos de GWAS ($p < 5,00E-8$), no entanto se considerado o afrouxamento em relação ao nível de significância estabelecido por Zhongsheng Chen, Michael Boehnke, Xiaoquan Wen e Bhramar Mukherjee, 2021 ($p < 5,00E-7$); observa-se que todos exceto rs17150687-C podem ser incluídos como potenciais associações.

Tabela 3. "Polimorfismos e genes associados a respostas ao tratamento farmacológico com a bupropiona e efeitos colaterais, no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs2742417-T	<i>SACM1L</i>	5,00E-07	(Clark S. L., et al, 2011)
rs7136572-G	<i>PGAM1P5</i>	3,00E-07	
rs10857636-T	<i>WDFY4</i>	2,00E-07	
rs17150687-C	<i>MAGI2</i>	3,00E-06	
rs10517287-T	<i>RPL31P31,</i> <i>MAPRE1P2</i>	2,00E-07	
rs17647114-T	<i>AGBL1</i>	4,00E-07	

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

A tabela 4 apresenta as associações encontradas para a resposta do tratamento de depressão maior com sertralina. É interessante destacar que ambas as associações foram mapeadas dentro de um mesmo gene. Apesar de serem encontrados no mesmo estudo (Clark S. L., et al, 2011), o artigo não faz investigações mais aprofundadas a respeito dos genes.

Tabela 4. Polimorfismos e genes associados a respostas ao tratamento farmacológico com sertralina, no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs13432159-G	<i>LINC02831,</i> <i>LINC01812</i>	9,00E-08	(Clark S. L., et al, 2011)
rs6724422-T	<i>LINC01812,</i> <i>LINC02831</i>	4,00E-07	

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

A tabela 5 traz os resultados encontrados em um estudo que indica associações com a efetividade do tratamento com sertralina e olanzapina. O estudo aponta que não houve associações com os valores de p significativos ($p < 5,00E-7$), mesmo com o afrouxamento sugerido pelo estudo de Zhongsheng Chen, Michael Boehnke, Xiaoquan Wen e Bhramar Mukherjee de 2021.

O autor destaca, no entanto o gene *SYNPO2*, que aparece em duas associações e uma delas com uma significância ligeiramente maior comparada com as demais. É importante destacar que o estudo foi feito com uma amostra de apenas 171 indivíduos do sexo masculino.

Tabela 5. "Polimorfismos e genes associados a respostas ao tratamento farmacológico conjunto com sertralina + olanzapina, no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs1026501-G	<i>SYNPO2, MYOZ2</i>	4,00E-06	(Men, X., et al, 2023)
rs12347401-C	<i>FUBP3, ASS1</i>	5,00E-06	
rs11243867-T	<i>FUBP3, ASS1</i>	5,00E-06	
rs12336064-A	<i>ASS1, FUBP3</i>	5,00E-06	
rs2745253-A	<i>TMCO4</i>	5,00E-06	
rs6844137-T	<i>SYNPO2</i>	5,00E-06	

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

A tabela 6 traz as associações com a resposta ao tratamento com citalopram ou escitalopram, sem diferenciar ambas moléculas. Considerado o índice significância usual para GWAS ($p < 5,00E-8$), nenhuma das associações se apresenta como significativa. Se levado em consideração o afrouxamento sugerido ($5 < 10E-7$), quatro associações podem ser consideradas significativas: rs111365677-? (mapeado nos genes *PLPPR4* e *LINC01708*) ; rs142484554-? (mapeado no gene *SPSB4*); rs188843168-? (mapeado no gene *ATP5MK*) e rs74860738-? (mapeado nos genes *ARL6IP1P3* e *LINC02720*).

Tabela 6. "Polimorfismos e genes associados a respostas ao tratamento farmacológico com citalopram ou escitalopram, no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene*	p-value	Referência
rs111365677-?*	<i>PLPPR4</i> , <i>LINC01708</i>	1,00E-07	(Li Q. S., et al, 2020)
rs142484554-?	<i>SPSB4</i>	3,00E-07	
rs188843168-?	<i>ATP5MK</i>	4,00E-07	
rs6546604-?	<i>BRD7P6</i> , <i>TGFA</i>	5,00E-07	
rs34177316-?	<i>APBB2</i>	6,00E-07	
rs201921722-?	<i>SCN3B</i> , <i>ZNF202</i>	7,00E-07	
rs80278479-?	<i>TFAP2D</i>	8,00E-07	
rs143934587-?	<i>SLC24A3</i> , <i>SCP2D1-AS1</i>	7,00E-07	
rs74860738-?	<i>ARL6IP1P3</i> , <i>LINC02720</i>	3,00E-07	
rs189864513-?	<i>LINC01618</i>	8,00E-07	
rs11924809-?	<i>DGKG</i>	1,00E-06	
rs117375960-?	<i>NT5C2</i>	2,00E-06	

*O banco de dados utilizado usa o "?" para demonstrar uma indeterminação do nucleotídeo encontrado nessa posição.

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

A tabela 7 se destaca pela ausência de associações significativas, ainda que considerado o afrouxamento anteriormente citado. A tabela traz associações com ausência de resposta ao tratamento com citalopram ou escitalopram. Nenhum dos polimorfismos apresentados representa uma associação significativa.

Tabela 7. Polimorfismos e genes associados à ausência de resposta ao tratamento farmacológico com citalopram ou escitalopram, no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs6063349-?*	<i>CSE1L</i>	7,00E-07	
rs142641502-?	<i>CSTF3</i>	8,00E-07	
rs201569130-?	<i>RN7SL352P</i> , <i>FOXF2</i>	9,00E-07	(Li Q. S., et al, 2020)
rs1548076-?	<i>DRAIC</i> , <i>TLE3</i>	1,00E-06	
rs182377406-?	<i>GPR152</i> , <i>CORO1B</i>	1,00E-06	

*O banco de dados utilizado usa o “?” para demonstrar uma indeterminação do nucleotídeo encontrado nessa posição.

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

A tabela 8 traz associações feitas com a ausência de resposta ao tratamento com citalopram, destaca-se o fato de nenhuma das associações atingir o nível de significância geralmente exigido para GWAS ($p < 5,00E-8$), no entanto, se considerado o afrouxamento ($p < 5,00E-7$), quatro das associações poderiam ser consideradas significativas: rs527430-G (mapeado no pseudogene *RPL21P24* e no gene *FOXD2*); rs17766217-A (mapeado nos genes *CASC11* e *CASC8*); rs10517287-A (mapeado nos pseudogenes *RPL31P31* e *MAPRE1P2*) e rs17647114-T (mapeado no gene *AGBL1*).

Tabela 8. Polimorfismos e genes associados à ausência de respostas ao tratamento farmacológico com o citalopram, no transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs527430-G	<i>RPL21P24, FOXD2</i>	4,00E-07	(Clark S. L., et al, 2011)
rs17766217-A	<i>CASC11, CASC8</i>	3,00E-07	
rs10517287-T	<i>RPL31P31, MAPRE1P2</i>	2,00E-07	
rs17647114-T	<i>AGBL1</i>	4,00E-07	
rs16861531-G	<i>LINC00276</i>	7,00E-07	
rs6795349-G	<i>CHL1-AS2</i>	2,00E-06	
rs491376-C	<i>U6, HSP90AB2P</i>	2,00E-06	
rs573332-G	<i>HSP90AB2P, U6</i>	1,00E-06	
rs2163287-A	<i>ZDHHC14</i>	3,00E-06	
rs7015622-C	<i>DPPA3P9, LINC01419</i>	1,00E-06	
rs10988449-T	<i>LINC00963, NTMT1</i>	3,00E-06	
rs8039808-A	<i>DTWD1</i>	5,00E-07	
rs2034588-G	<i>LINC02152, RBFOX1</i>	2,00E-06	
rs12157904-G	<i>LGALS2, GGA1</i>	2,00E-06	
rs16990008-C	<i>DMD</i>	2,00E-06	

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

A tabela 9 traz as associações feitas em relação a ausência de resposta ao tratamento com quetamina ou seu enantiômero estrutural, a escetamina. Um dos estudos de onde se deriva os dados destaca a significância apontada no polimorfismo rs11465988-?. O polimorfismo em questão foi mapeado no gene *IKAK3*. Dos dados levantados por esse estudo (Li Q. S., et al, 2020), é importante ressaltar que é o único polimorfismo que atinge o limite de significância geralmente utilizado por GWAS ($p < 5,00E-8$).

Tabela 9. Polimorfismos e genes associados à ausência de respostas ao tratamento farmacológico com quetamina ou escetamina, no transtorno de depressão maior

SNP**	Gene***	p-value	Referência
Rs551966-? *	<i>LINC01517, LYZL1</i>	1,00E-06	
rs115141868-?	<i>ADD2, TGFA</i>	8,00E-07	
rs117717236-?	<i>LINC03036</i>	5,00E-06	
rs76281048-?	<i>RNU6-627P, FIGN</i>	9,00E-06	
rs11465988-?	<i>IRAK3</i>	4,00E-08	
rs116374079-?	<i>SAMMSON</i>	5,00E-06	
rs116975924-?	<i>DIO2, DIO2-AS1</i>	7,00E-06	
rs77861730-?	<i>LINC01169</i>	4,00E-06	
rs150512710-?	<i>EVC, CRMP1</i>	2,00E-06	
rs7191671-?	<i>SNX29</i>	9,00E-06	
rs137976722-?	<i>U6, EEF1A1P21</i>	2,00E-06	
rs116974145-?	<i>ZFHX3, LINC01568</i>	5,00E-06	
rs56853567-?	<i>BNIP3P3, LINC01443</i>	1,00E-07	(Li Q. S., et al, 2020)
rs112341441-?	-	7,00E-06	
exm2273047-?	-	4,00E-06	
rs67702993-?	<i>MROH2B</i>	3,00E-06	
rs76151810-?	<i>OR5H14</i>	6,00E-06	
rs10957273-?	<i>TTPA, TARDBPP4</i>	8,00E-07	
rs4621851-?	<i>SNTB1, RPL35AP19</i>	3,00E-06	
rs12778632-?	<i>TNKS2</i>	8,00E-06	
rs7191671-?	<i>SNX29</i>	4,00E-06	
rs57202603-?	<i>ALOX12B</i>	3,00E-06	
rs76381578-?	<i>MMP16</i>	2,00E-06	
rs9607045-?	<i>LARGE1</i>	5,00E-06	
exm2273047-?	-	8,00E-06	
rs2133627-?	<i>FOXP1</i>	1,00E-05	
rs7105146-?	<i>PPFIBP2</i>	2,00E-06	
rs114035480-?	<i>METTL8</i>	3,00E-06	

rs146423616-?	<i>CHCHD2P9,</i> <i>KRT18P24</i>	4,00E-06
rs57279992-?	<i>LINC02436</i>	6,00E-06
rs62218079-?	<i>LINC02891,</i> <i>CCDC188</i>	1,00E-05
rs147333636-?	<i>DAB1</i>	8,00E-06
rs77609995-?	<i>SORCS1</i>	3,00E-06
rs113784139-?	<i>RPS21P2,</i> <i>RPL27AP4</i>	3,00E-06
rs11052682-?	<i>SYT10</i>	5,00E-06
rs74833943-?	<i>SCN11A</i>	3,00E-06
rs1092013-?	<i>SLC35F4</i>	9,00E-06
rs113873241-?	<i>MBNL1</i>	2,00E-06
rs13141139-?	<i>MAEA</i>	2,00E-06
rs111384268-?	<i>TMEM266</i>	8,00E-06
rs141153844-?	<i>PACRGL, SLIT2</i>	2,00E-06
rs79490404-?	<i>XPO6</i>	7,00E-06
rs151184257-?	<i>RPL6P14,</i> <i>CXXC4-AS1</i>	5,00E-07
rs79939184-?	<i>MARCHF11</i>	7,00E-06
rs72759613-?	<i>PDZD2</i>	7,00E-06
rs113784139-?	<i>RPS21P2,</i> <i>RPL27AP4</i>	5,00E-06
rs199699215-?	<i>NR3C1,</i> <i>ARHGAP26</i>	9,00E-06
rs142489926-?	<i>PNISR-AS1</i>	5,00E-06
chr7:9352308-?	-	7,00E-06
rs4276687-?	<i>NKAIN3</i>	4,00E-06
rs4739050-A	<i>TTPA,</i> <i>TARDBPP4</i>	6,00E-08
rs6004421-?	<i>KIAA1671</i>	2,00E-06
rs202236734-?	<i>RPL35AP19,</i> <i>SNTB1</i>	9,00E-07
rs138256067-?	<i>DOCK8</i>	6,00E-06
rs189749048-?	<i>CDCA4P1,</i> <i>ZDHHC21</i>	9,00E-06
rs143769938-?	<i>RNA5SP291,</i> <i>LINC01492</i>	4,00E-06

(Li Q. S., et al, 2020)

rs55945116-G	<i>SEC11A</i>	6,00E-07	(GUO, W., et al, 2018)
rs112647602-G	<i>RPSAP44,</i> <i>KRAS P1</i>	5,00E-06	
rs1846786-T	<i>RNU6-224P,</i> <i>GAPDHP56</i>	6,00E-06	
rs5997786-C	<i>OSBP2</i>	6,00E-06	
rs1524145-G	<i>MRPL50P1,</i> <i>RPL21P36</i>	6,00E-06	
rs6689906-C	<i>LINC01779,</i> <i>MAB21L3</i>	7,00E-06	
rs79749176-T	<i>LINC01649</i>	9,00E-06	

*O banco de dados utilizado usa o “?” para demonstrar uma indeterminação do nucleotídeo encontrado nessa posição.

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

As associações marcadas pela ausência de resposta ao tratamento da depressão maior se encontram na tabela 10. O estudo realizado por Fabbri C., et al, 2018 não identifica quais são os tratamentos farmacológicos aos quais foram submetidos os participantes.

Tabela 10. Polimorfismos e genes associados a ausência de respostas a tratamentos, não especificados, para o transtorno de depressão maior.

SNP**	Gene***	p-value	Referência
rs7665833-A	<i>LINC02479,</i> <i>PGBD4P4</i>	1,00E-07	(Fabbri C. et al, 2018)
rs7735612-C	<i>SLIT3</i>	6,00E-07	
rs2898168-?	<i>KRTAP13-3,</i> <i>KRTAP13-1</i>	2,00E-06	
nsv831124-?*	-	3,00E-06	
rs4863995-T	<i>PGBD4P4,</i> <i>GAPDHP56</i>	4,00E-06	
rs6852702-A	<i>GAPDHP56,</i> <i>RNU6-224P</i>	4,00E-06	
rs12006913-A	<i>PTCHD1</i>	4,00E-06	
nsv527355-A	-	5,00E-06	

rs242999-C	<i>LINC01643</i>	1,00E-06	
rs73837957-A	<i>CCSER1,</i> <i>KRT19P6</i>	2,00E-06	
rs9895559-A	<i>RPL23AP73,</i> <i>SLC13A5</i>	2,00E-06	
rs80080484-?	<i>LARP7P3,</i> <i>LINC01910</i>	4,00E-06	(Fabbri C. et al, 2018)
rs12745534-?	<i>HIVEP3</i>	5,00E-06	
rs12564480-?	<i>WDR64, OPN3</i>	9,00E-07	
rs1841915-?	<i>ZNF385D,</i> <i>ZNF385D-AS1</i>	1,00E-06	

*O banco de dados utilizado usa o “?” para demonstrar uma indeterminação do nucleotídeo encontrado nessa posição.

**Single nucleotide Polimorfism.

*** Os genes em questão são de *Homo sapiens*.

Entre a pesquisa de SNPs, somente o tratamento com bupropiona com efeitos colaterais teve intersecções com resposta ao tratamento com citalopram. Os alelos interseccionais identificados pelo estudo (Clark S. L., et al, 2011) se tratam dos alelos rs10517287-T, mapeado nos pseudogenes *RPL3P31* (Ribossomal protein L3, Pseudogene 31) e *MAPRE1P2* (Microtubule associated protein 1 pseudogene 2), e rs17647114-T, mapeado no gene *AGBL1* (AGBL carboxypeptidase 1). Ambas as associações foram feitas dentro do mesmo estudo. Apesar de serem encontrados dentro do mesmo estudo, a autora enfoca no estudo de Genes com maior frequência de polimorfismos associados aos efeitos colaterais, não enfocando nas possíveis intersecções (Clark S. L., et al, 2011). A intersecção está ilustrada pela figura 1.

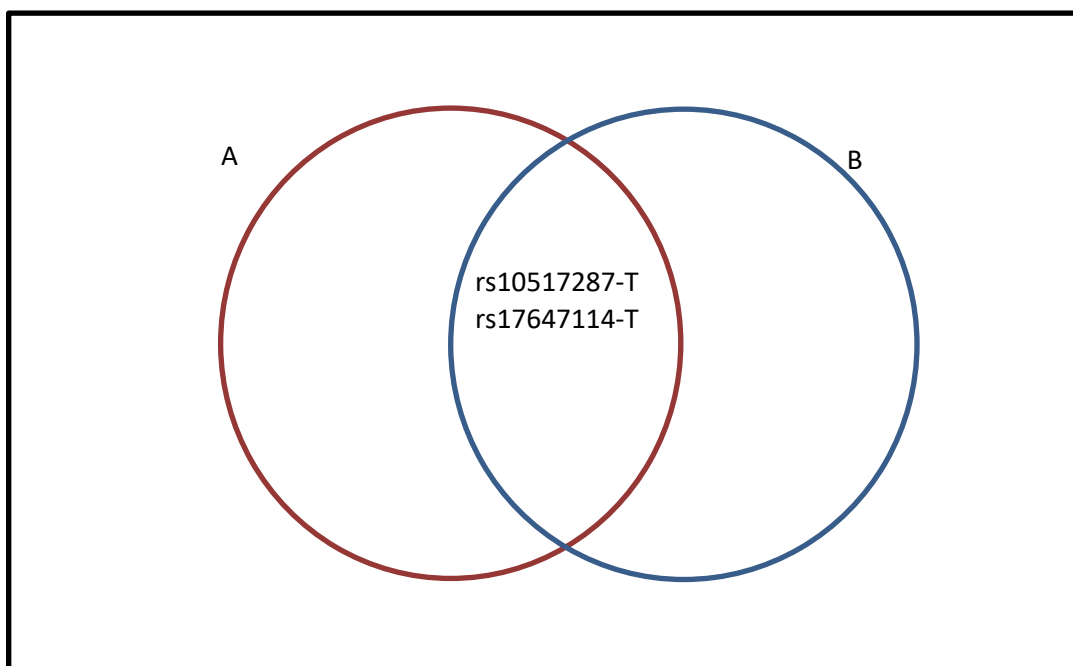


Figura 1. Diagrama de Venn ilustrativo das associações interseccionais entre respostas ao tratamento com bupropiona com efeitos colaterais (A) e resposta ao tratamento com citalopram (B).

O SNP rs10517287-T é localizado no braço menor do cromossomo 4, sendo o nucleotídeo de referência para a posição a guanina. A substituição por timina é comum em populações de origem africana (NCBI, 1988). O estudo de Clark, 2011 não indica a população amostrada. Apesar de indicar um valor de p significativo, se considerado o afrouxamento, para a associação ($2,00E-7$). É preciso considerar que a região atinge pseudogenes (*RPL3P31* e *MAPRE1P2*), o que em tese não levaria a nenhuma alteração fisiológica por não se tratarem de genes funcionais.

O outro SNP encontrado (rs17647114-T) está localizado no braço menor do cromossomo 15, dentro de uma região codificante para um gene funcional *AGBL1* (NCBI, 2018). Considerado o limite de valor de p usualmente utilizado por GWAS, o mesmo não aparece como uma associação significativa, contudo se levarmos o afrouxamento o mesmo passa a possuir valor significativo ($4,00E-7$).

AGBL1 é associado de maneira significativa tanto ao tratamento com bupropiona (inibidor da recaptação da norepinefrina e dopamina) quanto ao citalopram (inibidor seletivo da recaptação de serotonina).

A enzima codificada pelo gene *AGBL1*, carboxipeptidase 1, Cytosolic peptidase 4 (CCP4), é expressa nas regiões cerebrais, com um destaque para o Nucleus

accumbens (Huret J.L., et al., 2012). O gene *AGBL1* foi associado de forma significativa a muitos traços, dentre eles o neuroticismo (Baselmans, B. M. L., et al, 2019; Nagel, M., et al, 2018; Luciano M., et al, 2017; Hindley, G., et al, 2023), consumo de álcool (Saunders, G.R.B., et al, 2022; Liu M., et al, 2019; Cole J.B., et al, 2020) e ansiedade (Thorp J.G., et al, 2021).

Atualmente não foram encontradas pesquisas especificamente correlacionando a enzima a depressão. Existem, contudo, pesquisas relacionando o gene *AGBL2* (Nagel M., et al, 2018) e outras carboxipeptidases (Xiao, L. & Loh, Y. P., 2022; Guilarte, T. R.; et al, 2008) ao desenvolvimento da depressão maior. O gene *AGBL1*, no contexto da depressão maior, merece mais pesquisas e mais atenção.

Entre a pesquisa de genes, além da anteriormente mencionada, encontra mais três intersecções: *U6* entre resposta a Quetamina e resposta a citalopram; *TGFA* entre resposta a quetamina e resposta a citalopram ou escitalopram e *RNU6-224P* e *GAPDHP56* associados à resposta a quetamina e sem resposta ao tratamento.

O gene *U6* (RNA, U6 small nuclear 1) se mostrou associado tanto a resposta a Quetamina pelo alelo rs137976722-?, associado também ao pseudogene *EEF1A1P21* (eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1, pseudogene 21) (Li Q. S., et al, 2020), quanto a resposta à Citalopram pelo alelo rs491376-C, associado também ao pseudogene *HSP90AB2P* (heat shock protein 90 alpha family class B member 2, pseudogene) (Clark S. L., et al, 2011). A intersecção e as diferenças se encontram ilustrado na Figura 2.

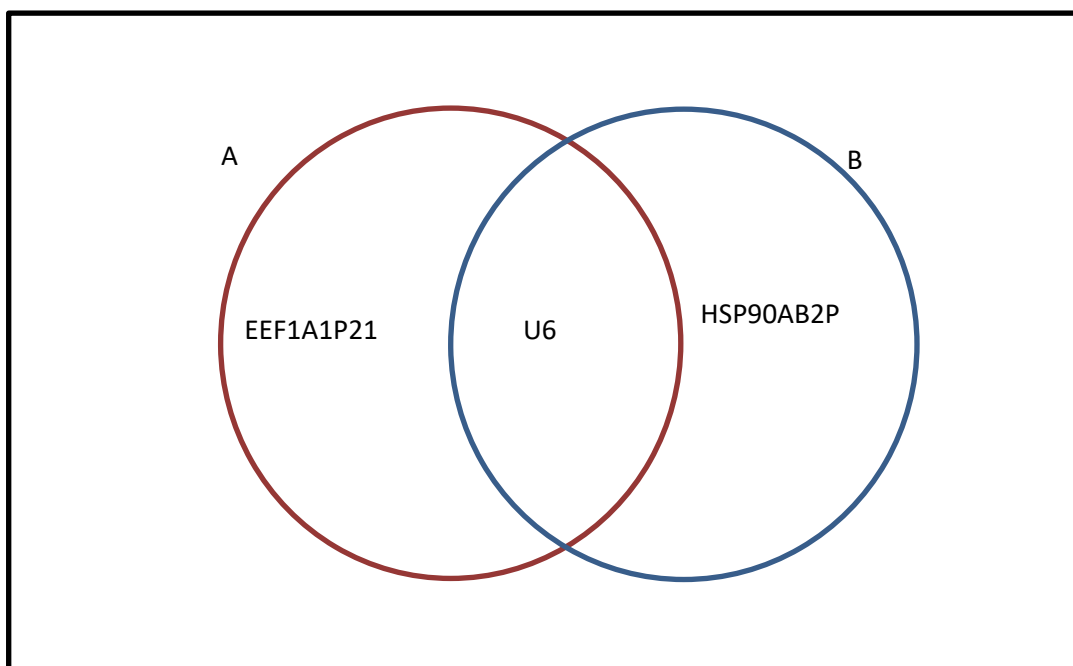


Figura 2. Diagrama de Venn ilustrativo das associações interseccionais entre respostas ao tratamento com Quetamina (A) e resposta ao tratamento com citalopram (B).

A localização do gene *RNU-6*, *U6*, *RNU6-1* ou ainda *RNU6-A* se encontra divergente na literatura. O gene *RNU-6* é localizado em 15q23 pela HUGO gene nomenclature committee (Seal R.L., et al 2023) e NCBI. Por outro lado, o mesmo gene é localizado em 10p13 pelo Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology (Huret J.L. et al, 2013).

Os SNPs (rs137976722-? e rs491376-C) indicados por ambos autores como mapeados no gene *U6* (Clark S. L., et al, 2011 & Li Q. S., et al, 2020) estão localizados no braço menor do cromossomo 4 acompanhado dos pseudogenes *EEF1A1P21* (Li Q. S., et al, 2020) e *HSP90AB2P* (Clark S. L., et al, 2011).

É importante mencionar que *RNU6* também conta com uma vasta gama de pseudogenes espalhados por diferentes cromossomos (Seal R.L., et al 2023). Na localização 4p14 é encontrado um pseudogene semelhante ao *U6*: O pseudogene *RNU6-P32* (Seal R.L., et al 2023). Ainda outro pseudogene relacionado ao *RNU 6*, o *RNU6-P224* foi encontrado em nossas análises como indicado na figura 4.

Os SNPs rs137976722 e rs491376-C não atingem um nível de significância relativo à sua associação mesmo considerado o afrouxamento (ambos com $p = 2,00E-07$).

Na figura 3., o gene *TGFA* (Transforming Growth Alfa) se apresentou interseccional para a resposta ao tratamento com escitalopram ou citalopram pelo alelo rs6546604-?, também associado ao pseudogene *BRD7P6* (bromodomain containing 7 pseudogene 6) (Clark S. L., et al, 2011) e para a resposta ao tratamento com quetamina tratamento pelo alelo rs115141868-? associado também ao gene *ADD2* (Adducin 2) (Li Q. S., et al, 2020).

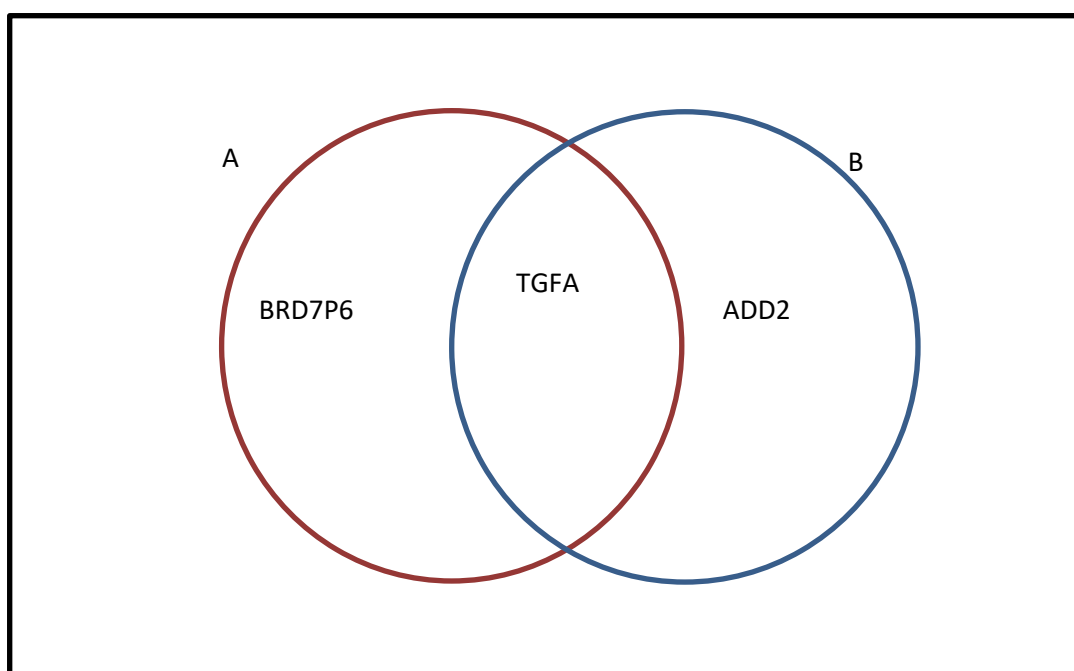


Figura 3. Diagrama de Venn ilustrativo das associações interseccionais entre respostas ao tratamento com escitalopram ou citalopram (A) e resposta ao tratamento com quetamina (B).

O gene *TGFA* está localizado no braço menor do cromossomo 2 (Seal R.L., et al 2023; Huret J.L. et al, 2013). Apenas o SNP rs6546604 atinge um nível de significância quando levado em consideração um afrouxamento ($p = 5,00E-7$) (Clark S. L., et al, 2011). O SNP rs115141868 não chega a ser uma associação significativa ($p = 8,00E-7$) (Li Q. S., et al, 2020). *TGFA* está associado ao sucesso no tratamento da depressão maior com quetamina ou escetamina (antagonistas não seletivos e não competitivos de receptores glutamatérgicos) e também a resposta ao tratamento com citalopram ou escitalopram (inibidor seletivo da recaptação de serotonina).

O *TGFA* se apresenta como um importante mediador do funcionamento do sistema imune. Atualmente vem ganhando força a hipótese citocina para a

explicação da depressão (Bialek, K., et al., 2020). A hipótese em questão liga os transtornos depressivos e outros distúrbios neurológicos ao funcionamento do sistema imune por meio das citocinas e interleucinas que mediam os processos inflamatórios (Capuron, L. & Miller, A. H., 2011).

Um outro SNP, o rs2166975, do gene *TGFA*, foi apontado como significativo para o desenvolvimento de depressão maior (Bialek, K., et al., 2020). Esse último investigado por meio de estudo de genotipagem. O estudo em questão investiga a hipótese de que a depressão tenha sua fisiopatologia relacionada com processos neuro inflamatórios mediados por citocinas.

A exploração dessa nova hipótese para a fisiopatologia da depressão vem a corroborar com o questionamento da teoria serotoninérgica proposta por Irving Kirsch 2014, ao questionar o efeito do escitalopram comparado com um efeito placebo devidamente calibrado para um medicamento que possui efeitos colaterais significativos. A existência de inefetividade de receptadores seletivos para serotonina bem como o efeito poder ser atribuído a um efeito placebo devidamente calibrado pode corresponder a casos em que essa nova via fisiopatológica pode estar em ação.

A figura 4, por sua vez, ilustra dois pseudogenes foram associados à não reposta a nenhum tratamento e a resposta ao tratamento com quetamina, são eles: "*RNU6-224P*" e "*GAPDHP56*". Os pseudogenes *RNU6-224P* (RNA, U6 small nuclear 224, pseudogene) e *GAPDHP56* (glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase pseudogene 56) foram associados à resposta com tratamento com quetamina pelo alelo rs1846786-T (Li Q. S., et al, 2020), enquanto a não resposta ao tratamento pelo alelo rs4863995-T (Fabbri C. et al, 2018).

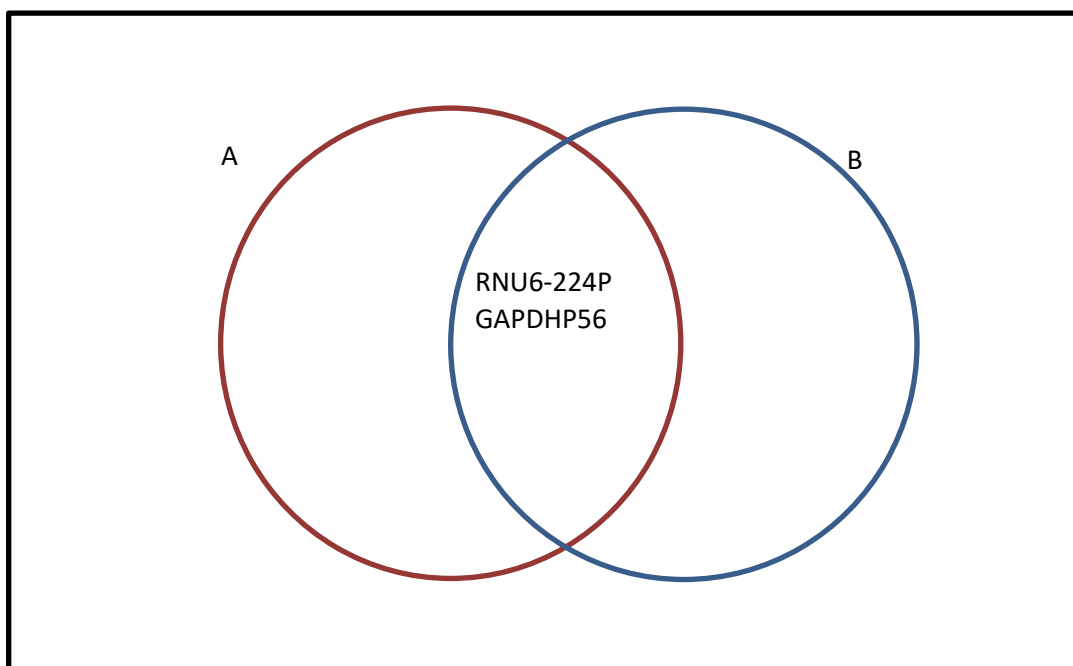


Figura 4. Diagrama de Venn ilustrativo das associações interseccionais entre respostas ao tratamento com Quetamina (A) e ausência resposta ao tratamento (B).

Ambos os pseudogenes se localizam no braço maior do cromossomo 4. Os dois se tratam de pseudogenes, ou seja, não possuem expressão funcional (Seal R.L., et al 2023). Em ambos os estudos em que as associações foram reportadas, as mesmas não atingem valores de p que permitam apontá-las como significantes.

Em todos os casos supracitados, os genes e polimorfismos encontrados não são citados nos estudos em que foram feitas as associações. Os estudos se concentram nos genes onde foram encontradas maiores quantidades de polimorfismos associados, sendo, portanto, não explorados por esses estudos.

É importante observar também que os estudos realizados, em geral, possuem pesquisadores e financiamento de empresas farmacêuticas. A maioria dessas moléculas estão atrelados diretamente à venda do medicamento. As moléculas mais antigas como fluoxetina, se encontram negligenciadas por esses estudos. Nenhuma das moléculas estudadas nesses estudos é um antidepressivo tricíclico ou inibidores de monoaminas oxidases. Sendo, em geral, negligenciados.

6 CONCLUSÃO

Uma importante questão a ser ressaltada é a ausência de investigação diante de outros transtornos depressivos, sendo que a maioria dos estudos com GWAS se concentra sobre o transtorno depressivo maior. Nenhum estudo investiga a efetividade desses medicamentos da mesma maneira para os outros transtornos depressivos.

Não existe também nenhum estudo investigando genes e polimorfismos associados a diferentes repostas ao tratamento com antidepressivos tricíclicos ou inibidores de monoaminas oxidases. Sendo assim, são necessários mais estudos no que diz respeito a essas outras classes de antidepressivos.

A respeito do encontrado neste estudo, dois genes se destacam e precisam de maiores investigações dentro da fisiopatologia da depressão maior: *AGBL1* e *TGFA*, bem como seus respectivos produtos gênicos.

O gene *AGBL1* desempenha um importante papel no controle do comprimento das cadeias laterais de poli glutamato (Zhang L., et al, 2019) indicando que pode haver ação do seu transcrito (carboxypeptidase citosólica 4) no metabolismo intracelular de glutamato. Sendo o Glutamato um importante neurotransmissor excitatório associado a doenças como Doença de Alzheimer (Gulyaeva N.V., 2021) e esquizofrenia (Buck, S. A., et al, 2022) e dados os efeitos de quetamina no tratamento da depressão, a via glutamatérgica precisa ser investigada mais incisivamente na elucidação da fisiopatologia do transtorno depressivo maior.

Outra hipótese fisiopatológica do transtorno depressivo maior ser explorada é a hipótese citocina (Capuron, L. & Miller, A. H., 2011), dado a relevância de *TGFA* para a resposta aos recaptadores seletivos de serotonina (citalopram e escitalopram) quanto antagonistas não seletivos e não competitivos dos receptores de N-metil-D-Aspartato (Quetamina e Escetamina), que atuam nas vias glutamatérgicas.

REFERÊNCIAS

Baselmans B.M.L., Jansen R., Ip H.F., van Dongen J., Abdellaoui A., van de Weijer M.P., Bao Y., Smart M., Kumari M., Willemsen G., Hottenga J.J.; BIOS consortium; Social Science Genetic Association Consortium; Boomsma DI, de Geus E.J.C., Nivard M.G., Bartels M.; **Multivariate genome-wide analyses of the well-being spectrum**. Nat Genet. 2019. doi: 10.1038/s41588-018-0320-8.

Bialek K., Czarny P., Watala C., Wigner P., Talarowska M., Galecki P., Szemraj J., Sliwinski T. **Novel association between TGFA, TGFB1, IRF1, PTGS2 and IKBKB single-nucleotide polymorphisms and occurrence, severity and treatment response of major depressive disorder**. PeerJ. 2020. doi: 10.7717/peerj.8676.

BRASIL, Ministério da Saúde, **Depressão**, Portal eletrônico. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Consultado em 09 de março de 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename**. 1ªed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022

Buck S.A., Quincy Erickson-Oberg M., Logan R.W., Freyberg Z., **Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia**. Mol Psychiatry. 2022 doi: 10.1038/s41380-022-01649-w.

CAPURON, L. & MILLER, A. H.; Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications; **Pharmacology & therapeutics**, v. 130, n. 2, p. 226-238, 2011.

Chaves Y.C., Genaro K., Crippa J.A., da Cunha J.M., Zanoveli J.M.; **Cannabidiol induces antidepressant and anxiolytic-like effects in experimental type-1 diabetic animals by multiple sites of action**; Metab Brain Dis; 2021. doi: 10.1007/s11011-020-00667-3.

Chen Z., Boehnke M., Wen X., Mukherjee B.; **Revisiting the genome-wide significance threshold for common variant GWAS. G3 (Bethesda)**. 2021. doi: 10.1093/g3journal/jkaa056.

Clark S.L., Adkins D.E., Aberg K., Hettema J.M., McClay J.L., Souza R.P., van den Oord E.J.; **Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR*D**; Psychol Med. 2012. doi: 10.1017/S003329171100239X.

Cole J.B., Florez J.C., Hirschhorn J.N. **Comprehensive genomic analysis of dietary habits in UK Biobank identifies hundreds of genetic associations**. Nat Commun. 2020. doi: 10.1038/s41467-020-15193-0.

Fabbri C., Kasper S., Kautzky A., Bartova L., Dold M., Zohar J., Souery D., Montgomery S., Albani D., Raimondi I., Dikeos D., Rujescu D., Uher R, Lewis C.M., Mendlewicz J., Serretti A.; **Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples**. Br J Psychiatry. 2019. doi: 10.1192/bjp.2018.256.

Franchini L., Serretti A., Gasperini M., Smeraldi E.; **Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees.** Journal of Psychiatric Research. 1998.

Guilarte, T. R., Hammoud, D. A., McGlothan, J. L., Caffo, B. S., Foss, C. A., Kozikowski, A. P., Pomper, M. G. ; **Dysregulation of glutamate carboxypeptidase II in psychiatric disease; *Schizophrenia research*; 2008.**

Gulyaeva N.V., **Hippocampal hyperglutamatergic signaling matters: Early targeting glutamate neurotransmission as a preventive strategy in Alzheimer's disease: An Editorial Highlight for "Riluzole attenuates glutamatergic tone and cognitive decline in A β PP/PS1 mice"** . J Neurochem, 2021 doi: 10.1111/jnc.15238.

Guo W., Machado-Vieira R., Mathew S., Murrough J.W., Charney D.S., Grunebaum M., Oquendo M.A., Kadriu B., Akula N., Henter I., Yuan P., Merikangas K., Drevets W., Furey M., Mann J.J., McMahon F.J., Zarate C.A. Jr., Shugart Y.Y.; **Exploratory genome-wide association analysis of response to ketamine and a polygenic analysis of response to scopolamine in depression.** Transl Psychiatry. 2018. doi: 10.1038/s41398-018-0311-7.

Hindley G., Shadrin A.A., van der Meer D., Parker N., Cheng W., O'Connell K.S., Bahrami S., Lin A., Karadag N., Holen B., Bjella T., Deary I.J., Davies G., Hill W.D., Bressler J., Seshadri S., Fan C.C., Ueland T., Djurovic S., Smeland O.B., Frei O., Dale A.M., Andreassen O.A.; **Multivariate genetic analysis of personality and**

cognitive traits reveals abundant pleiotropy. Nat Hum Behav. 2023. doi: 10.1038/s41562-023-01630-9.

Huret J.L., Ahmad M., Arsaban M., Bernheim A., Cigna J., Desangles F., Guignard J.C., Jacquemot-Perbal M.C., Labarussias M., Leberre V., Malo A., Morel-Pair C., Mossafa H., Potier J.C., Texier G., Viguié F., Yau Chun Wan-Senon S., Zasadzinski A., Dessen P.; **Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology in 2013.** Nucleic Acids Res, 2013. doi:10.1093/nar/gks1082.

KIRSCH, Irving. **The emperor's new drugs: medication and placebo in the treatment of depression.** In: **Placebo.** Springer, Berlin, Heidelberg, 2014.

Li Q.S., Wajs E., Ochs-Ross R., Singh J., Drevets W.C.; **Genome-wide association study and polygenic risk score analysis of esketamine treatment response.** Sci Rep. 2020. doi: 10.1038/s41598-020-69291-6. .

Liu M., Jiang Y., Wedow R., Li Y., Brazel D.M., Chen F., Datta G., Davila-Velderrain J., McGuire D., Tian C., Zhan X.; Choquet H., Docherty A.R., Faul J.D., Foerster J.R., Fritsche L.G., Gabrielsen M.E., Gordon S.D., Haessler J., Hottenga J.J., Huang H., Jang S.K., Jansen P.R., Ling Y., Mägi R., Matoba N., McMahon G., Mulas A., Orrù V., Palviainen T., Pandit A., Reginsson G.W., Skogholt A.H., Smith J.A., Taylor A.E., Turman C., Willemsen G., Young H., Young K.A., Zajac G.J.M., Zhao W., Zhou W., Bjornsdottir G., Boardman J.D., Boehnke M., Boomsma D.I., Chen C., Cucca F., Davies G.E., Eaton C.B., Ehringer M.A., Esko T., Fiorillo E., Gillespie N.A., Gudbjartsson D.F., Haller T., Harris K.M., Heath A.C., Hewitt J.K., Hickie I.B., Hokanson J.E., Hopper C.J., Hunter D.J., Iacono W.G., Johnson E.O., Kamatani Y.,

Kardia S.L.R., Keller M.C., Kellis M., Kooperberg C., Kraft P., Krauter K.S., Laakso M., Lind P.A., Loukola A., Lutz S.M., Madden P.A.F., Martin N.G., McGue M., McQueen M.B., Medland S.E., Metspalu A., Mohlke K.L., Nielsen J.B., Okada Y., Peters U., Polderman T.J.C., Posthuma D., Reiner A.P., Rice J.P., Rimm E., Rose R.J., Runarsdottir V., Stallings M.C., Stančáková A., Stefansson H., Thai K.K., Tindle H.A., Tyrfinngsson T., Wall T.L., Weir D.R., Weisner C., Whitfield J.B., Winsvold B.S., Yin J., Zuccolo L., Bierut L.J., Hveem K., Lee J.J., Munafò M.R., Saccone N.L., Willer C.J., Cornelis M.C., David S.P., Hinds D.A., Jorgenson E., Kaprio J., Stitzel J.A., Stefansson K., Thorgeirsson T.E., Abecasis G., Liu D.J., Vrieze S.; **Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use**; Nat Genet. 2019. doi: 10.1038/s41588-018-0307-5.

Luciano M., Hagenaars S.P., Davies G., Hill W.D., Clarke T.K., Shirihi M., Harris S.E., Marioni R.E., Liewald D.C., Fawns-Ritchie C., Adams M.J., Howard D.M., Lewis C.M., Gale C.R., McIntosh A.M., Deary I.J.; **Association analysis in over 329,000 individuals identifies 116 independent variants influencing neuroticism**. Nat Genet. 2018. doi: 10.1038/s41588-017-0013-8.

Magno R., Maia A.T., **gwasrapidd: an R package to query, download and wrangle GWAS; Catalog data; Bioinformatics; 2019.**
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz605>

Malhotra A.K., Murphy G.M. Jr., Kennedy J.L.; **Pharmacogenetics of psychotropic drug response**. American Journal of Psychiatry. 2004; 161:780–796.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : **DSM-V** / American Psychiatric Association; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2014. Editado também como livro impresso em 2014. ISBN 978-85-8271-089-0

Men X., Marshe V., Elsheikh S.S., Alexopoulos G.S., Marino P., Meyers B.S., Mulsant B.H., Rothschild A.J., Voineskos A.N., Whyte E.M., Kennedy J.L., Flint A.J., Müller D.J.; **Genomic Investigation of Remission and Relapse of Psychotic Depression Treated with Sertraline plus Olanzapine: The STOP-PD II Study**. Neuropsychobiology. 2023. doi: 10.1159/000529637.

Nagel M., Watanabe K., Stringer S., Posthuma D., van der Sluis S.; **Item-level analyses reveal genetic heterogeneity in neuroticism**. Nat Commun. 2018. doi: 10.1038/s41467-018-03242-8.

National Center for Biotechnology Information (NCBI)[Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 1988.

Oreilly R.L., Bogue L., Singh S.M.; **Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicase family with affective disorder**. Biological Psychiatry. 1994.

Pare C.M.B., Mack J.W.; **Differentiation of two genetically specific types of depression by response to antidepressant drugs**. Journal of Medical Genetics. 1971.

R Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing; Vienna; Áustria; 2023. Disponível em: <https://www.R-project.org>.

Saunders G.R.B., Wang X., Chen F., Jang S.K., Liu M., Wang C., Gao S., Jiang Y., Khunsriraksakul C., Otto J.M., Addison C., Akiyama M., Albert C.M., Aliev F., Alonso A., Arnett D.K., Ashley-Koch A.E., Ashrani A.A., Barnes K.C., Barr R.G., Bartz T.M., Becker D.M., Bielak L.F., Benjamin E.J., Bis J.C., Bjornsdottir G., Blangero J., Bleecker E.R., Boardman J.D., Boerwinkle E., Boomsma D.I., Boorgula M.P., Bowden D.W., Brody J.A., Cade B.E., Chasman D.I., Chavan S., Chen Y.I., Chen Z., Cheng I., Cho M.H., Choquet H., Cole J.W., Cornelis M.C., Cucca F., Curran J.E., de Andrade M., Dick D.M., Docherty A.R., Duggirala R., Eaton C.B., Ehringer M.A., Esko T., Faul J.D., Fernandes Silva L., Fiorillo E., Fornage M., Freedman B.I., Gabrielsen M.E., Garrett M.E., Gharib S.A., Gieger C., Gillespie N., Glahn D.C., Gordon S.D., Gu C.C., Gu D., Gudbjartsson D.F., Guo X., Haessler J., Hall M.E., Haller T., Harris K.M., He J., Herd P., Hewitt J.K., Hickie I., Hidalgo B., Hokanson J.E., Hopfer C., Hottenga J., Hou L., Huang H., Hung Y.J., Hunter D.J., Hveem K., Hwang S.J., Hwu C.M., Iacono W., Irvin M.R., Jee Y.H., Johnson E.O., Joo Y.Y., Jorgenson E., Justice A.E., Kamatani Y., Kaplan R.C., Kaprio J., Kardia S.L.R., Keller M.C., Kelly T.N., Kooperberg C., Korhonen T., Kraft P., Krauter K., Kuusisto J., Laakso M., Lasky-Su J., Lee W.J., Lee J.J., Levy D., Li L., Li K., Li Y., Lin K., Lind P.A., Liu C., Lloyd-Jones D.M., Lutz S.M., Ma J., Mägi R., Manichaikul A., Martin N.G., Mathur R., Matoba N., McArdle P.F., McGue M., McQueen M.B., Medland S.E., Metspalu A., Meyers D.A., Millwood I.Y., Mitchell B.D., Mohlke K.L., Moll M., Montasser M.E., Morrison A.C., Mulas A., Nielsen J.B., North K.E., Oelsner E.C.,

Clique aqui para inserir texto.

Okada Y., Orrù V., Palmer N.D., Palviainen T., Pandit A., Park S.L., Peters U., Peters A., Peyser P.A., Polderman T.J.C., Rafaels N., Redline S., Reed R.M., Reiner A.P., Rice J.P., Rich S.S., Richmond N.E., Roan C., Rotter J.I., Rueschman M.N., Runarsdottir V., Saccone N.L., Schwartz D.A., Shadyab A.H., Shi J., Shringarpure S.S., Sicinski K., Skogholt A.H., Smith J.A., Smith N.L., Sotoodehnia N., Stallings M.C., Stefansson H., Stefansson K., Stitzel J.A., Sun X., Syed M., Tal-Singer R., Taylor A.E., Taylor K.D., Telen M.J., Thai K.K., Tiwari H., Turman C., Tyrfinngsson T., Wall T.L., Walters R.G., Weir D.R., Weiss S.T., White W.B., Whitfield J.B., Wiggins K.L., Willemsen G., Willer C.J., Winsvold B.S., Xu H., Yanek L.R., Yin J., Young K.L., Young K.A., Yu B., Zhao W., Zhou W., Zöllner S., Zuccolo L.; 23andMe Research Team; Biobank Japan Project; Batini C., Bergen A.W., Bierut L.J., David S.P., Gagliano Taliun S.A., Hancock D.B., Jiang B., Munafò M.R., Thorgeirsson T.E., Liu D.J., Vrieze S.; **Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use.** *Nature*. 2022 doi: 10.1038/s41586-022-05477-4.

Seal R.L., Braschi B., Gray K., Jones T.E.M., Tweedie S., Haim-Vilmovsky L., Bruford E.A.; **Genenames.org: the HGNC resources in 2023.** *Nucleic Acids Res.* DOI: 10.1093/nar/gkac888

Thorp J.G., Campos A.I., Grotzinger A.D., Gerring Z.F., An J., Ong J.S., Wang W.; 23andMe Research Team; Shringarpure S., Byrne E.M., MacGregor S., Martin N.G., Medland S.E., Middeldorp C.M., Derks E.M.; **Symptom-level modelling unravels the shared genetic architecture of anxiety and depression.** *Nat Hum Behav.* 2021. doi: 10.1038/s41562-021-01094-9.

Clique aqui para inserir texto.

Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., Shrivastava S., Hassanali M., Stothard P., Chang Z., Woolsey J.; **Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration**. Nucleic Acids Res. 2006.

WHO (World Health Organization), **Depression** , Portal eletrônico. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1. Consultado em 09 de março de 2023.

XIAO, L.; LOH, Yoke P.. Neurotrophic factor- α 1/carboxypeptidase E functions in neuroprotection and alleviates depression. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 918852, 2022.

Zhang L., Li X., Quan X., Tian W., Yang X., Zhou B, **A Case/Control Study: AGBL1 Polymorphism Related to Lung Cancer Risk in Chinese Nonsmoking Females**. DNA Cell Biol. 2019. doi: 10.1089/dna.2019.4851.