



NEUROCIÊNCIA

# UMA NOVA POSSÍVEL CAUSA DA DEPRESSÃO

Falha na reciclagem  
de componentes dos  
neurônios provoca  
em roedores  
sinais semelhantes  
aos da doença  
em seres humanos

Um grupo de pesquisadores do Brasil e da França apresentou em um artigo publicado em 2 de fevereiro na revista *Nature Aging* uma nova possível causa biológica da depressão: a perda da capacidade dos neurônios de reciclar seus componentes velhos ou danificados. Chamado de autofagia, que, em grego, significa “devorar a si mesmo”, esse mecanismo de destruição e reaproveitamento dos componentes, quando bem controlado, é fundamental para a saúde e o bom funcionamento das células. Sua conexão com a depressão foi identificada pela equipe do neurocientista francês Pierre-Marie Lledo, do Instituto Pasteur, em Paris, em parceria com o grupo do psiquiatra brasileiro Flávio Kapczinski, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

A redução da capacidade de realizar autofagia é apenas um dos fatores biológicos ligados ao surgimento da depressão, doen-

ça psiquiátrica marcada por tristeza prolongada que pode atingir até 20% das pessoas em algum momento da vida. Além desse fator biológico, dois outros já haviam sido associados ao surgimento da depressão: a baixa reposição das células cerebrais (em especial, os neurônios) e a redução das conexões entre essas células. Sozinhos, no entanto, eles não explicam todos os casos da doença, que, assim como outros transtornos psiquiátricos, decorre da interação das características biológicas do indivíduo com as condições sociais, econômicas, psicológicas e culturais em que vive.

Kapczinski e Lledo chegaram à falha da autofagia como potencial causa da depressão de modo fortuito. Anos atrás, eles iniciaram uma colaboração para investigar o efeito de uma proteína chamada fator de diferenciação do crescimento 11 (GDF11) sobre a saúde dos neurônios. Essa proteína favorece o desenvolvimento do cérebro, dos vasos sanguíneos e de

## Ao longo da vida, até 20% das pessoas apresentam um episódio da doença, marcado pela tristeza prolongada

outros tecidos no embrião e é produzida pelo organismo até a idade adulta. Nos seres humanos, sua síntese declina a partir dos 70 anos.

Havia tempos o pesquisador brasileiro reunia evidências, em testes com animais e seres humanos, de que episódios sucessivos de depressão causavam danos gradativos a neurônios e outras células cerebrais, lembrando uma espécie de envelhecimento acelerado, fenômeno que Kapczinski denominou neuroprogressão (ver Pesquisa FAPESP nº 197). “Em uma conferência realizada em 2018 no Pasteur, apresentei a hipótese da neuroprogressão e soube que o grupo de Lledo tinha disponível uma molécula que funcionaria como um rejuvenescedor de neurônios”, conta o pesquisador, que integra o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), financiado pela FAPESP e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Essa molécula era o GDF11, cuja ação restauradora sobre o cérebro havia sido demonstrada pela neurocientista grega Lida Katsimpardi durante um estágio de pós-doutorado na Universidade Harvard, nos Estados Unidos. Em um artigo publicado em 2014 na *Science*, Katsimpardi comprovou que, em roedores, a proteína revertia o efeito do envelhecimento por promover a formação de novos neurônios (neurogênese). Agora no Pasteur, ela propôs avaliar o efeito do GDF11 sobre a depressão e um sintoma que a acompanha com frequência, a perda de memória, também comum no envelhecimento.

**A**presentados na *Nature Aging*, os resultados dos experimentos mostraram que a administração por algumas semanas do GDF11 em camundongos idosos, que naturalmente têm níveis mais baixos desse fator de crescimento, foi suficiente para evitar o declínio da memória e os sintomas característicos da depressão. Os animais tratados passaram a apresentar desempenho semelhante ao de roedores jovens. Já nos jovens, a proteína impediu que desenvolvessem os sinais da depressão induzida por corticosterona, o hormônio do estresse em roedores.

Os pesquisadores também verificaram que, nos animais tratados com GDF11, o hipocampo, região cerebral associada à regulação do humor e à aquisição da memória, funcionava melhor, mas não pelo motivo que supunham. “Pensávamos que o efeito do GDF11 fosse decorrente da neurogênese, que compensaria a perda dessas células observada na depressão e no envelhecimento”, conta Kapczinski.

Análises da ação do GDF11 sobre os neurônios, porém, mostraram que a melhora não se devia à neurogênese. Ou não só a ela. Administrado na corrente sanguínea, o GDF11 até promove a formação de novos neurônios, mas, aparentemente, de forma indireta, por estimular a liberação de outros compostos que provocam a neurogênese. Injetado no cérebro, ele não levou à proliferação de neurônios, apesar de promover melhora na memória e nos sintomas depressivos.

O efeito benéfico do GDF11, constataram os pesquisadores, foi consequência do aumento da autofagia, que contribuiu para a eliminação de resíduos tóxicos. Os neurônios cultivados em laboratório

e tratados com esse fator de crescimento funcionavam melhor e faziam mais conexões com outros neurônios. A evidência de que a autofagia estava por trás desse resultado veio de outro experimento. Ao inativar geneticamente uma das proteínas envolvidas na autofagia ou bloqueá-la completamente por meio de compostos químicos, o efeito protetor se perdeu.

“Descobrir esse papel do GDF11 avança nossa compreensão da conexão entre envelhecimento, memória e transtornos do humor e – talvez o mais emocionante – aumenta a perspectiva de usar o GDF11 como um meio de melhorar o diagnóstico e o tratamento desses problemas”, escreveram Patrick Piantadosi e Andrew Holmes, pesquisadores dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, em um comentário sobre o estudo publicado na mesma edição da revista.

“Esse trabalho é relevante por três motivos”, afirma a psiquiatra brasileira Elisa Brietzke, da Queen’s University, no Canadá, que não participou do estudo. “Por mostrar que há múltiplos mecanismos envolvidos na depressão, que não é explicada apenas pela falta de neurotransmissores, como a serotonina. Por indicar que esse transtorno mental não causa alterações apenas no cérebro, mas no corpo todo. E por criar a perspectiva de que algum dia um tratamento que aumente os níveis de GDF11 possa combater tanto a depressão quanto as queixas de memória, que são comuns nessa doença, mas não melhoram com os antidepressivos atuais”, explica.

Embora Kapczinski e sua equipe tenham observado que os níveis de GDF11 estão reduzidos no sangue de pessoas com depressão, ainda é longo o caminho antes que se chegue a uma terapia para aumentar seus níveis no organismo. “Proteínas como o GDF11 agem em diferentes órgãos e tecidos e, quando administradas diretamente, podem produzir efeitos benéficos em alguns e deletérios em outros”, alerta Brietzke. Entender como o GDF11 age nas células, porém, pode levar ao desenvolvimento de compostos que atuem nos mesmos alvos moleculares e, além de eficientes, sejam seguros e bem tolerados. ■ **Ricardo Zorzetto**

### Artigo científico

MOIGNEU, C. et al. Systemic GDF11 attenuates depression-like phenotype in aged mice via stimulation of neuronal autophagy. *Nature Aging*. 2 fev. 2023.