

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

CURSO DE BIOMEDICINA

Thiago José de Araújo Ramalho

PROTEÍNA P11: UM POTENCIAL BIOMARCADOR DE SUICÍDIO

Maceió - AL

2017

Thiago José de Araújo Ramalho

PROTEÍNA P11: UM POTENCIAL BIOMARCADOR DE SUICÍDIO

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes - UNIT/AL sob orientação do Professor Mestre Carlos Daniel Passos Lobo.

Maceió - AL

2017

Thiago José de Araújo Ramalho

PROTEÍNA P11: UM POTENCIAL BIOMARCADOR DE SUICÍDIO

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

Data de defesa: 5 de Dezembro de 2017.

Resultado: 10

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Jaim Simões de Oliveira.
Centro Universitário Tiradentes – UNIT
Coorientador

Professora Dra. Sabrina Gomes de Oliveira
Centro Universitário Tiradentes – UNIT
Avaliadora

Professor Me. Wendell Alexandre Pinheiro de Almeida
Centro Universitário Tiradentes – UNIT
Avaliador

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Jaim Simões de Oliveira pela oportunidade, aprendizado e paciência durante a realização desse trabalho.

Ao coordenador e docentes do curso de Biomedicina, pelo apoio e ensinamentos.

Aos meus amigos, que sempre colaboraram com minhas conquistas.

Aos membros componentes da banca examinadora, pelo interesse e empenho.

PROTEÍNA P11: UM POTENCIAL BIOMARCADOR DE SUICÍDIO

P11 PROTEIN: A POTENTIAL SUICIDE BIOMARKER

Thiago José de Araújo Ramalho¹

Carlos Daniel Passos Lobo²

Jaim Simões de Oliveira³

¹Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

²Mestre em Ciências e Professor Titular do Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

³Doutor em Ciências e Professor Titular do Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

RESUMO: O risco de comportamento suicida pode ser agravado por diversos fatores sociais e econômicos e muitas vezes a prevenção do suicídio é considerada de baixa prioridade para as autoridades governamentais, necessitando ser priorizada como problema de saúde pública. Os principais transtornos mentais possuem o potencial de aumentar o risco de suicídio, principalmente o transtorno de estresse pós-traumático, que apresenta uma correlação com o transtorno depressivo maior. Biomarcadores podem auxiliar na investigação epidemiológica de uma doença e compreensão de seu diagnóstico, progressão e regressão. Biomarcadores específicos para a identificação precoce de pacientes com transtornos mentais depressivos e risco de suicídio são necessários para monitorar a eficácia dos tratamentos medicamentosos, priorizar pacientes para terapias alternativas quando necessário e possivelmente evitar tentativas de suicídio. O presente trabalho trata de uma revisão sistemática sobre a função da proteína P11 e sua relação com transtornos depressivos e suicídio. Os artigos revisados demonstram o potencial da proteína P11 como um biomarcador e como uma ferramenta para desenvolvimento de ações terapêuticas para pacientes humanos sofrendo de transtornos depressivos e em risco de cometer suicídio.

PALAVRAS-CHAVES: P11, proteína, expressão; depressão; suicídio, biomarcadores

ABSTRACT: The risk of suicidal behavior may be associated with several social and economic factors. However, suicide prevention is often a low priority for government authorities, while it should be taken as a major public health problem instead. Major mental disorders have the potential to increase the risk of suicide, especially posttraumatic stress disorder, which correlates with major depressive disorder. Biomarkers can aid in the epidemiological investigation of a disease and on its diagnosis, progression and regression. Specific biomarkers for the early identification of patients with depressive mental disorders and suicide risk would aid on monitoring effectiveness of drug treatments, prioritizing patients for alternative therapies when necessary and possibly avoiding suicide attempts. The present work deals with a systematic review on the function of protein P11 and its relation with depressive disorders and suicide. The reviewed articles demonstrate the potential of the P11 protein as a biomarker and as a tool for development of therapeutic actions for human patients suffering from depressive disorders and at risk of committing suicide.

KEYWORDS: P11, protein; expression; depression; suicide, biomarkers

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS E METODOLOGIA	10
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1	P11: gene, proteína e função	12
3.2	Relação entre a expressão da P11 com depressão e suicídio	12
3.3	Relação entre a expressão da P11 e a depressão na doença de Parkinson.....	15
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
5	CONCLUSÃO	17
	REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

Fatores sociais, psicológicos, culturais e outros podem interagir para aumentar o risco de comportamento suicida. Mas, infelizmente, a prevenção do suicídio é muitas vezes uma baixa prioridade para os governos e seus políticos, necessitando ser priorizada na agenda global de saúde pública e políticas públicas. A conscientização sobre o suicídio como problema de saúde pública precisa ser levantada através de uma abordagem multidimensional que tenha em conta esses impactos sociais, psicológicos e sociais. Globalmente, mais de 800.000 pessoas morrem de suicídio todos os anos, sendo esta a segunda principal causa de óbito em pessoas entre 15 e 29 anos (OMS, 2016). Além disso, cerca de 75% de todos os casos de suicídio ocorrem em países de baixa e média renda (OMS, 2016). Em algumas regiões, as taxas de suicídio aumentam de forma constante com a idade, enquanto em outras há uma taxa máxima de suicídio entre adultos jovens. Nos países de baixa e média renda, jovens adultos e mulheres idosas têm uma taxa de suicídio muito maior que as contrapartes em países de alta renda, enquanto os homens de meia-idade em países de alta renda têm taxas de suicídio muito maiores do que os de países de baixa e média renda. Globalmente, os suicídios representam 50% de todas as mortes violentas (isto é, de violência interpessoal, conflito armado e suicídio) em homens e 71% dessas mortes em mulheres (OMS, 2016).

De acordo com as estatísticas oficiais, a taxa de suicídio no Brasil está muito abaixo da maior do mundo, que é de 16/100.000 para habitantes na França, China, Suíça, Bélgica, Áustria, Estados Unidos, Europa Oriental e Japão (SOUZA et al., 2011). No período de 2011 a 2015, foram registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade 55.649 óbitos por suicídio no Brasil, com uma taxa geral de 5,5/100 mil hab., variando de 5,3 em 2011 a 5,7 em 2015 (MINISTÉRIO, 2017).

Todos os principais transtornos mentais trazem um aumento do risco de suicídio. Nesse âmbito, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) apresenta uma correlação com o transtorno depressivo maior (TDM), condições que aumentam consideravelmente o risco de suicídio (ZHANG et al., 2011). Os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) compreendem a classe de fármacos mais indicada como a primeira linha de tratamento de depressão, sendo capaz de interferir com a recaptção da serotonina em neurônios a partir dos quais a serotonina é liberada. Além disso, os ISRSs aumentam os níveis cerebrais de esteroides neuroativos que reduzem a ansiedade, a excitação e a dor (RASMUSSEN et al., 2007). Os ISRSs porém, apresentam uma eficácia reduzida em roedores e humanos sob

administração de drogas anti-inflamatórias (SVENNINGSSON et al., 2013), além de possuir o risco de desencadear diversos efeitos adversos com ou sem associação de outros fármacos, tais como o risco de fratura óssea (WU et al., 2012), aborto espontâneo (RAHIMIA et al., 2006) e acatisia (LEO, 1996), ganho de peso, disfunções sexuais e distúrbios de sono (FERGUSON, 2001). Existem indivíduos que apresentam depressão resistente ao tratamento, onde os ISRSs são menos eficientes (KONDO et al., 2016). Assim, biomarcadores específicos para a identificação precoce de pacientes com essas condições e riscos são necessários para priorizá-los para terapêuticas alternativas. Além de auxiliar no diagnóstico clínico, esses biomarcadores poderiam ser utilizados para o monitoramento da eficácia dos tratamentos prescritos para pacientes com TEPT e TDM, e possivelmente ajudar a evitar as tentativas de suicídio relacionadas a esses transtornos.

Os biomarcadores são definidos como alterações celulares, bioquímicas ou moleculares que são mensuráveis em meios biológicos, como tecidos humanos, células ou fluidos (HULKA; WILCOSKY, 1988). Incluem ferramentas e tecnologias que podem auxiliar na compreensão da predição, causa, diagnóstico, progressão e regressão da doença. Embora os biomarcadores se prestem facilmente a investigações epidemiológicas, eles também são úteis na investigação da história natural, prognóstico e a resposta à terapia de uma doença. Além disso, eles têm o potencial de identificar indivíduos suscetíveis à doença (MAYEUX, 2004). Neste contexto, a análise da expressão da proteína p11 vem sendo discutida como um possível biomarcador.

Estudos realizados em pacientes com depressão obtiveram resultados que demonstram o potencial da proteína P11 como um biomarcador para risco de depressão (ZHANG et al., 2011) e como uma ferramenta para desenvolvimento de ações terapêuticas (SVENNINGSSON et al., 2013). Além disso, os níveis de P11 mostraram-se reduzidos em células NK e monócitos em resposta ao citalopram, prevendo a probabilidade de uma resposta antidepressiva posterior (SVENNINGSSON et al., 2014). Svenningsson et al. (2006) demonstraram que a proteína P11 aumenta a localização dos receptores 5-HT1B na superfície celular. Nesse estudo, camundongos com sintomas depressivos apresentaram níveis reduzidos de P11 em diferentes tecidos do cérebro (prosencéfalo, córtex pré-frontal, hipocampo, núcleo ventromedial e núcleos da rafe) e, animais tratados com antidepressivos ou terapia eletroconvulsiva apresentaram níveis mais altos de P11, ambos em comparação com um grupo controle. Além disso, camundongos nocauteados para P11 exibiram um fenótipo associado à depressão e reações comportamentais reduzidas frente a tratamento com

antidepressivo. De acordo com esses resultados, os autores sugeriram que a modulação dinâmica da função do receptor 5-HT_{1B} por P11 pode estar envolvida na patogênese do TDM (SVENNINGSSON et al., 2006). Considerando a relação da P11 com a patogênese do TDM e processos depressivos que podem levar ao suicídio, surgiu a pergunta principal do presente trabalho: A proteína P11 poderia ser utilizada com um biomarcador para o suicídio? Essa questão foi respondida no presente trabalho por meio de uma revisão sistemática da literatura relacionada. A estratégia utilizada na revisão e os objetivos do presente trabalho estão apresentados no item Objetivos e Estratégia.

2. OBJETIVOS E METODOLOGIA

O presente trabalho tem por objetivo geral avaliar se a expressão do gene codificador da proteína P11 poderia ser utilizada como um biomarcador para o monitoramento de pacientes suicidas ou em alto risco de cometer suicídio. Para tal, fizemos uma revisão sistemática na base de dados PUBMED utilizando os seguintes descritores, sozinhos ou em combinação, “P11 protein” ou seu nome sinônimo S100A10, “suicide” e “depression”. Após uma análise inicial dos resumos (‘abstract’) para a confirmação da relevância dos mesmos em relação ao tema, foram selecionados somente estudos primários, perfazendo um total de 12 artigos para leitura completa do manuscrito e análise. Dentre eles, oito artigos são referentes a estudos sobre os mecanismos bioquímicos e fisiológicos da P11, quatro são artigos referentes a análises post-mortem em tecido cerebral humano e três são referentes a experimentos realizados com pacientes vivos. Os resultados da revisão foram apresentados e discutidos de forma contextualizada dentro de três tópicos: função da proteína P11, relação entre a expressão da P11 com depressão e suicídio, e relação entre a expressão da P11 e a depressão na doença de Parkinson.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1, são apresentados os cinco artigos mais relevantes da presente revisão, que abordam estudos primários de expressão da proteína P11 em seres humanos. A avaliação da expressão da proteína P11 referente ao seu nível proteico foi avaliada em três artigos por meio das técnicas de western blot e/ou citometria de fluxo, enquanto que em três artigos a expressão do gene codificador da proteína P11 (p11) foi avaliado nível de transcrição, por meio da quantificação do RNAm pela técnica de PCR quantitativo em tempo real e/ou microarranjos de DNA.

Artigo	Grupo(s) Estudado	Tecido / material	RNAm / proteína	Técnica / método
GREEN, H. et al. Proc Natl Acad Sci U S A, v. 114, p. 2735, 2017.	Pacientes com Doença de Parkinson	Tecido cerebral post-mortem humano (substância negra, córtex e putâmen), monócitos, células T e células NK	RNAm e proteína	PCR quantitativa Western Blot, microdissecação por captura a laser e citometria de fluxo
ZHANG, L. et al. J Psychiatr Res, v. 45, p. 435, 2011.	Pacientes com TEPT ou TDM	Tecido cerebral post-mortem humano (córtex pré-frontal) e células mononucleares de sangue periférico	RNAm	PCR quantitativa e microarranjos de expressão genética
SVENNINGSSON, P. et al. Mol Psychiatry, v. 19, p. 962, 2014.	Pacientes com TDM	Monócitos, células T e células NK	Proteína	Citometria de fluxo
ANISMAN, H. et al. J Psychiatry Neurosci, v. 33, p. 131, 2008.	Pacientes com TDM	Tecido cerebral post-mortem humano (córtex pré-frontal, córtex orbitofrontal, hipocampo, amígdala, núcleo paraventricular do hipotálamo e núcleos da rafe)	RNAm	PCR quantitativa
ALEXANDER, B. et al. Sci Transl Med, v. 2, p. 54, 2010.	Pacientes com TDM	Tecido cerebral post-mortem humano (núcleo accumbens)	Proteína	PCR quantitativa e Western Blot

Tabela 1- Artigos revisados que avaliam a expressão da proteína P11 em humanos

Fonte: O Autor

3.1 P11: proteína e função

A proteína p11 (também conhecida como S100A10) é membro da família de proteínas S100, pequenas proteínas ácidas que constituem a maior subfamília de proteínas “EF-hand”, com pelo menos 25 membros. As proteínas S100 existem como homo e heterodímeros simétricos, com cada monômero contendo dois “motivos de EF-hand” que se ligam ao cálcio. Uma característica única da P11 é que ela contém mutações em ambos os locais de ligação ao cálcio, tornando-a insensível ao cálcio (SVENNINGSSON et al., 2013).

P11 regula também uma quantidade de processos celulares como a progressão e diferenciação do ciclo celular, está implicada na exocitose e endocitose por reorganização da actina-F e interage e transporta o receptor de serotonina 1B (5-HT1B) do citoplasma para a membrana (ZHANG et al., 2011). Verificou-se que a P11 co-imunoprecipitou junto à receptores 5-HT1B em células HeLa e em tecido cerebral. Além disso, estudos de imunofluorescência mostraram uma co-localização proeminente entre P11 e os receptores 5-HT1B na superfície celular. A distribuição do RNAm do gene p11 no cérebro se assemelhava a do RNAm do receptor 5-HT1B (SVENNINGSSON et al., 2006).

Estudos de imuno-histoquímica e de hibridização *in situ* em cérebro humano e de rato revelaram que a P11 é expressa em interneurônios GABAérgicos, interneurônios colinérgicos e em neurônios de projeção monoaminérgicos, colinérgicos, glutamatérgicos e GABAérgicos. P11 não está restrita a neurônios, mas também é encontrada, por exemplo, em células epiteliais e endoteliais (SVENNINGSSON et al., 2013).

Esses estudos indicam que a P11 exerça um papel importante na transmissão neuronal em diferentes regiões cerebrais e em diferentes tipos de neurônios.

3.2 Relação entre a expressão da P11 com depressão e suicídio

Os níveis de P11 aumentam nos cérebros de roedores tratados com antidepressivos ou terapia eletroconvulsiva, mas apresentaram diminuição em um modelo animal de depressão e no tecido cerebral de pacientes deprimidos. A superexpressão de P11 aumenta a função do receptor 5-HT1B em células e recapitula certos comportamentos vistos após o tratamento antidepressivo em camundongos. Além disso, ratos nocauteados para o gene p11 exibem um fenótipo de depressão e têm uma reduzida capacidade de resposta aos agonistas dos receptores 5-HT1B e reações comportamentais reduzidas a um antidepressivo.

Os receptores 5-HT1B desempenham um papel crucial na regulação da neurotransmissão de serotonina, pois servem como auto receptores de neurônios que contêm serotonina provenientes dos núcleos da rafe e de heteroreceptores em vários neurônios que não contêm serotonina (SVENNINGSSON et al., 2006). Os núcleos da rafe são grupos de neurônios localizados dentro da porção ventral da rafe, a maioria dos quais são serotonérgicos, localizados na linha média, ao longo da extensão rostrocaudal do tronco encefálico em seres humanos. Suas projeções serotonérgicas participam da regulação de diferentes sistemas funcionais e têm sido associadas a uma ampla gama de distúrbios neuropsiquiátricos e neurológicos. Isso sugere que a regulação da P11 sob o receptor 5-HT1B pode ser crítica para o estado mental e patogênese do TDM. Considerando a íntima relação entre P11 e a patogênese do TDM, o gene p11 pode ser considerado como um gene candidato quanto à investigação da suscetibilidade à TDM e resposta terapêutica de antidepressivos.

Usando transferência somática de genes em ratos, o estudo de Alexander et al. (2010) apontou o núcleo accumbens (NAcc) como um lugar chave da ação da P11. O NAcc é uma das várias regiões cerebrais implicadas com a patogênese da depressão e foi escolhido com base em imagem funcional humana e nos resultados da terapia de estimulação cerebral profunda, que apoiam estudos em animais, sugerindo que a redução da atividade dentro desta região pode promover a depressão humana. Além disso, a capacidade de serotonina para inibir a transmissão sináptica glutamatérgica no NAcc é reduzida em ratos nocauteados para P11. A redução da P11 com RNA de interferência (RNAi) mediada pelo vírus adeno-associado (VAA) no NAcc de ratos adultos normais resultou em comportamentos semelhantes com a depressão, quase idênticos aos observados nos ratos nocauteados para P11. A restauração da expressão de P11 especificamente no NAcc de ratos nocauteados para p11 normalizou os comportamentos semelhantes a depressão. O tecido de NAcc humano mostra uma redução significativa da proteína P11 em pacientes deprimidos quando comparados aos controles saudáveis correspondentes. Esses resultados sugerem que a perda de P11 em NAcc de roedores e humanos pode contribuir para a fisiopatologia da depressão (ALEXANDER et al., 2010).

Como apontado anteriormente, os principais transtornos mentais trazem um aumento do risco de suicídio, nesse âmbito, o primeiro estudo que relacionou a expressão da P11 com o suicídio foi um estudo post-mortem conduzido por Anisman et al. (2008). Neste estudo, a expressão do RNAm da P11 foi quantificada pela técnica de PCR em tempo real quantitativo em regiões do cérebro relevantes ao estresse. A expressão do RNAm p11 foi

significativamente menor no córtex frontopolar, no córtex orbito frontal, no hipocampo, e na amígdala de indivíduos suicidas que sofriam de depressão em comparação com indivíduos controle que morreram de outras causas, sugerindo uma associação entre a regulação da transcrição do gene da P11 com a depressão e o suicídio (ANISMAN et al., 2008). Embora esse estudo tenha demonstrado uma correlação entre a diminuição da expressão do gene p11 e o suicídio, foi um estudo post-mortem que utilizou amostras de tecido cerebral e, portanto, essa abordagem não seria adequada para avaliação do risco de suicídio em pacientes com TDM ou TEPT.

Zhang et al. (2011) buscaram verificar se a P11 poderia ou não funcionar como um biomarcador para o risco de suicídio. Eles analisaram a expressão do gene p11 em indivíduos com TDM ou TEPT ao pesquisar células mononucleares de sangue periférico (CMSP), onde foi evidenciado que os níveis de RNAm da P11 eram significativamente menores em suicidas (que tentaram suicídio pelo menos uma vez) e maiores em não suicidas com TDM ou TEPT, quando comparados a indivíduos sem transtornos, não suicidas. Nesse mesmo estudo, além da análise de CMSP, também foi realizada uma análise por Microarranjos de DNA em amostras de córtex pré-frontal (PFC) post-mortem de pacientes que cometeram suicídio e indivíduos controles não suicidas.

O estudo de Zhang et al. (2011) nas células CMSP envolveu 40 indivíduos que foram diagnosticados com TEPT ou TDM e 14 controles normais. Todos os indivíduos foram cuidadosamente entrevistados sobre histórico psiquiátrico, histórico familiar de transtornos mentais e histórico de abuso de substâncias. Os controles normais foram combinados como um grupo com pacientes com TEPT e TDM por idade, gênero, educação e raça. A história de vida de tentativas de suicídio foi avaliada usando uma entrevista semiestruturada combinada com uma revisão de registros médicos. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a idade dos pacientes que tentaram suicídio ($n = 11$) e aqueles que não tentaram ($n = 15$). Acerca da análise de tecido cerebral, três cérebros post-mortem foram utilizados neste estudo, combinados por idade, gênero, raça, pH do cérebro, intervalo post-mortem, lado do cérebro e qualidade do RNAm. Para a análise de suicídio, os indivíduos foram divididos em dois grupos, incluindo aqueles com transtornos psiquiátricos que se suicidaram ($n = 56$) e controles normais sem transtornos psiquiátricos ($n = 61$). O transtorno psiquiátrico e os efeitos da medicação foram ajustados nas análises individuais do estudo utilizando múltiplos modelos de regressão. Em acordo com os resultados da expressão do RNAm da P11 nas CMPS e no córtex pré-frontal, este estudo mostrou a capacidade de estudos combinados de microarranjos

de expressão gênica para identificar mudanças de consenso na expressão de genes em vários estudos separados. Em combinação, dados obtidos por Zhang et al. (2011) sugerem que os níveis de RNAm da P11 são diminuídos nas CMSP dos suicidas, e no PFC dos indivíduos que completaram o suicídio, sugerindo os níveis de expressão da P11 como um potencial biomarcador adjunto para a avaliação do risco de suicídio em transtornos mentais.

3.3 Relação entre a expressão da P11 e a depressão na doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais na porção compacta da substância negra (SN). Indivíduos com (DP) frequentemente sofrem de depressão comórbida. Uma avaliação da expressão da P11 na SN, putâmen e córtex de cérebros post-mortem e no sangue periférico de pacientes com DP, mostrou que tanto os níveis de proteína quanto de RNAm da P11 apresentaram-se diminuídos em relação aos níveis verificados em pacientes sem transtornos. Não obstante, os níveis de P11 em monócitos, células natural killer (NK) e células citotóxicas T foram positivamente associados com a gravidade da DP. O diagnóstico de DP é baseado unicamente na avaliação clínica, o que muitas vezes leva a um erro de diagnóstico. Biomarcadores objetivos para apoiar o diagnóstico, classificar subtipos e rastrear a progressão da doença representariam um avanço científico significativo (GREEN et al., 2017). Os resultados desse estudo sugerem a P11 como um biomarcador de depressão em potencial, que poderia ser utilizado não somente para monitorar pacientes com TDM, mas também pacientes com DP sofrendo de depressão comórbida.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como principal propósito evidenciar o potencial da proteína P11 como biomarcador para o suicídio. Sob revisão de diversos artigos que estudaram a expressão da P11 e suas implicações para o desenvolvimento de sintomas de depressão em humanos e modelos animais com depressão, os dados aqui resumidos sugerem um papel importante para a proteína P11 na fisiopatologia da depressão, confirmando a ideia inicial que a proteína P11 pode ser utilizada com um biomarcador para o monitoramento de pacientes suicidas ou em alto risco de cometer suicídio. Por avaliação dos resultados da expressão da P11 referentes ao seu nível de proteico e de RNAm realizada nos estudos revisados, torna-se evidente que a depressão é uma condição de grande importância e impacto para a saúde pública, apresentando dificuldades de diagnóstico e tratamento. Dada à importância do assunto, torna-se necessária a elaboração de estudos futuros para examinar o possível envolvimento da P11 na mediação das respostas terapêuticas e desenvolvimento de abordagens antidepressivas alternativas.

5. CONCLUSÃO

A expressão do gene da Proteína P11 pode variar em pacientes suicidas quando comparado a pacientes não suicidas. No entanto, maiores estudos epidemiológicos são necessários para confirmar esta hipótese, uma vez que os estudos foram realizados com grupos pequenos.

A avaliação da expressão do gene p11 pela quantificação do RNAm correspondente em células mononucleares do sangue periférico de pacientes tem potencial de discriminar entre pacientes com MDD ou TDPT, pacientes suicidas e paciente sem transtornos.

Metodologias que permitam avaliar a expressão P11 poderiam ser utilizadas não somente para monitorar pacientes com TDM, mas também pacientes com DP sofrendo de depressão comórbida.

REFERÊNCIAS

1. ALEXANDER, B. et al. **Reversal of Depressed Behaviors by p11 Gene Therapy in the Nucleus Accumbens**. Science Translational Medicine, v. 2, n. 54, p. 54-76, out. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001079>>. Acesso em: 02 out. 2017.
2. ANISMAN, H. et al. **Serotonin receptor subtype and p11 mRNA expression in stress-relevant brain regions of suicide and control subjects**. Journal of Psychiatry and Neuroscience, v. 33, n. 2, p. 131–141, mar. 2008. Disponível em: <<http://jpn.ca/vol33-issue2/33-2-131/>>. Acesso em: 20 set. 2017.
3. FERGUSON, James M. **SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability**. Primary Care Companion J Clin Psychiatry, v. 3, n. 1, p. 22-27, fev. 2001. Disponível em: <<http://www.psychiatrist.com/pcc/article/Pages/2001/v03n01/v03n0105.aspx>>. Acesso em: 26 out. 2017.
4. GREEN, H. et al. **Alterations of p11 in brain tissue and peripheral blood leukocytes in Parkinson's disease**. Proc Natl Acad Sci U S A, v. 114, n. 10, p. 2735–2740, mar. 2017. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.1621218114>>. Acesso em: 22 out. 2017.
5. HULKA, Barbara S.; WILCOSKY, Timothy. **Biological Markers in Epidemiologic**. Archives of Environmental Health, v. 43, n. 2, p. 83-89, mar. 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00039896.1988.9935831>>. Acesso em: 24 out. 2017.
6. KONDO, D. G. et al. **Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose- ranging phosphorus- 31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI- resistant depression**. Amino Acids, v. 48, n. 8, p. 1941–1954, ago./set. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00726-016-2194-3>>. Acesso em: 23 out. 2017.
7. LEO, Raphael J. **Movement Disorders Associated With the Serotonin Selective Reuptake Inhibitors**. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 57, n. 10, p. 449-454, out. 1996. Disponível em: <<http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/1996/v57n10/v57n1002.aspx>>. Acesso em: 25 out. 2017.

8. MAYEUX, Richard. **Biomarkers: Potential Uses and Limitations**. Neurotherapeutics, v. 1, n. 2, p. 182–188, abr. 2004. Disponível em:
<<https://dx.doi.org/10.1602%2Fneurorx.1.2.182>>. Acesso em: 28 set. 2017.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfil epidemiológico das tentativas e óbitos por suicídio no Brasil e a rede de atenção à saúde**. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 48, n. 30. 2017. Disponível em:
<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/21/2017-025-Perfil-epidemiologico-das-tentativas-e-obitos-por-suicidio-no-Brasil-e-a-rede-de-atencao-a-saude.pdf>> Acesso em: 18 out. 2017.
10. RAHIMIA, Roja; NIKFARAB, Shekoufeh; ABDOLLAHI, Mohammad. **Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials**. Elsevier, v. 22, n. 4, nov. p. 571-575, nov 2006. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.03.019>>. Acesso em: 25 out. 2017.
11. RASMUSSEN, A.M; MONSON, C.M; RESICK, P.A. Posttraumatic Therapy. In: FINK, George. **Encyclopedia of stress**. 2 ed. Elsevier, 2007. 157–164 p.
12. SOUZA, V. D. S. et al. **Tentativas de suicídio e mortalidade por suicídio em um município no interior da Bahia**. J. bras. psiquiatr, Bahia, v. 60, n. 4, p. 294-300, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v60n4/a10v60n4.pdf>>. Acesso em: 26 set. 2017.
13. SVENNINGSSON, P. et al. **Alterations in 5-HT1B Receptor Function by p11 in Depression-Like States**. Science, v. 311, n. 5757, p. 77-80, jan. 2006. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1126/science.1117571>>. Acesso em: 07 out. 2017.
14. SVENNINGSSON, P. et al. **P11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants**. Nature Reviews Neuroscience, v. 14, p. 673–680, out. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrn3564>>. Acesso em: 25 set. 2017.
15. SVENNINGSSON, P. et al. **Preliminary evidence that early reduction in p11 levels in natural killer cells and monocytes predicts the likelihood of antidepressant response to chronic citalopram**. Molecular Psychiatry, v. 19, n. 9, p. 962–964, mar. 2014. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.13>>. Acesso em: 30 set. 2017.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preventing suicide: a community engagement toolkit**. Pilot version 1.0. Geneva. 2016. disponível em:
<<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252071/1/WHO-MSD-MER-16.6-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em 24 set. 2017.

17. WU, Q. et al. **Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies.** Osteoporosis International, v. 23, n. 1, p. 365–375, jan. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00198-011-1778-8>>. Acesso em: 25 out. 2017.
18. ZHANG, L. et al. **P11 (S100A10) as a potential biomarker of psychiatric patients at risk of suicide.** Journal of Psychiatric Research, v. 45, n. 4, p. 435–441, abr. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.012>>. Acesso em: 24 set. 2017.