

METABOLÔMICA DA DEPRESSÃO

Paulo Cesar Naoum - Biomédico. Professor Titular pela Unesp.

Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

A depressão tem sido considerada pelos especialistas da área de saúde como a moléstia do século 21. Embora seja classificada como doença psicossomática, a depressão se manifesta por meio de sinais e sintomas que são típicos de um desequilíbrio metabólico com importante impacto nas atividades neurotransmissoras. Entre os sinais e sintomas mais conhecidos da depressão, destacam-se os seguintes:

- 1) perda do prazer pela vida;**
- 2) sensação de inutilidade ou de culpa excessiva;**
- 3) dificuldade de concentração;**
- 4) fadiga;**
- 5) insônia ou hipersonia;**
- 6) perda ou ganho de peso.**

Os médicos psiquiatras consideram que um paciente em estado de depressão tem, pelo menos, quatro dos seis sinais ou sintomas acima expostos. Nessa linha de consideração, a depressão pode ser causada por fatores adquiridos, genéticos ou ambos, com reflexos biológicos que desequilibram reações bioquímicas, notadamente nos neurônios, devido à deficiência orgânica de um importante aminoácido, o triptofano. Esse aminoácido faz parte da composição de quase todas as proteínas, enzimas e hormônios do nosso organismo, mas diferentemente de todos os outros aminoácidos que são obtidos da degradação de proteínas existentes em nosso organismo, sua fonte é externa e proveniente de alguns alimentos específicos, com destaques para o requeijão, leite, banana, carne, peixe e amendoim. O triptofano é um aminoácido importante porque ao perder seu grupo carboxila e ganhar um grupo hidroxila em sua estrutura química, se transforma na serotonina. A serotonina, por sua vez, tem atividades neurotransmissoras fundamentais, destacando o controle dos níveis de adrenalina em nosso organismo. Quando em níveis orgânicos adequados, o triptofano e, conseqüentemente, a serotonina, participam das reações que induzem o sono, diminuem a dor e controlam a ansiedade, atuando, portanto, como um antidepressivo natural. Dessa forma, relaciona-se entre as principais causas de depressão a diminuição da oferta de alimentos ricos em triptofano. Por outro lado o desequilíbrio metabólico pode ser causado também por estresses celulares crônicos que atingem sinalizações importantes da metabolômica dos neurônios. Esses estresses celulares são induzidos principalmente por emoções intensas, bem como por interferentes químicos capazes de desequilibrarem o metabolismo celular. As emoções intensas incluem a perda de familiares ou amigos muito queridos, violências pessoais, perda de emprego, discussões desgastantes, aposentadoria sem a devida

preparação, entre outros. Esses fatores certamente tem participações na organização alimentar e na manutenção da rotina da vida, fatos que podem ter importantes reflexos metabólicos, inclusive nas atividades de neurotransmissores. Entre os interferentes químicos destacam-se as drogas alucinógenas, os medicamentos com potencial tóxico para as células, e os subprodutos químicos da poluição e do alcatrão, ambos com capacidades para intoxicarem as células com excessivas cargas de radicais livres. Por essas razões, é possível admitir que os interferentes químicos podem ser lesivos às estruturas moleculares conhecidas por histonas, que atuam protegendo o DNA que compõe os genes que controlam níveis de serotonina e adrenalina no organismo. Essas estruturas protetoras quando rompidas, expõe a molécula de DNA às lesões químicas que resultam em mutações capazes de alterarem a produção de proteínas, enzimas e, inclusive, de neurotransmissores importantes, como é o caso da proteína receptora da serotonina, ou HTTLPR (sigla inglesa que significa *região polimórfica ligada ao transporte de serotonina*). Foi demonstrado que a causa genética da depressão se deve, na maioria dos casos, a uma mutação na molécula do DNA que compõe o gene identificado por HTTLPR e localizado no cromossomo 13. Esse gene tem a função de produzir a proteína receptora da serotonina ou proteína HTTLPR que, ao se ligar com a serotonina, forma um composto proteína-serotonina que tem a função de capturar a adrenalina em excesso, regulando, dessa forma, o humor, dor, sono e apetite das pessoas. Por essa razão, pessoas com lesões no gene HTTLPR produzem proteína HTTLPR defeituosa que tem dificuldade para se ligar à serotonina. Como resultado dessa situação o portador dessas lesões genéticas padecem de alterações de humor e de comportamento, principalmente. Por outro lado, essas mutações também podem ser herdadas geneticamente de um dos pais ou de ambos. Quando a herança é de ambos, a chance dos filhos em se tornarem clinicamente depressivos é de 80%, principalmente se associados a três ou mais eventos negativos num espaço de cinco anos. Essa situação, portanto, é a causa mais provável para explicar a “depressão familiar” que é caracterizada por vários membros de uma mesma família padecerem permanentemente de depressão. Por outro lado, a depressão em idosos tem sido associada a estressores psicossociais caracterizados pela aposentadoria sem o devido preparo, solidão, viuvez, isolamento social, doenças crônicas próprias da velhice, ou então ao próprio desgaste orgânico que atinge a camada proteica protetora dos cromossomos conhecida por telômeros. Quando o telômero se desgasta devido ao seu natural envelhecimento é muito possível que o DNA do cromossomo fica vulnerável aos “agressores” ambientais, entre os quais destacam-se os produtos químicos do fumo, do álcool e de medicamentos de uso contínuo. Nessas condições a proteína receptora da serotonina, a HTTLPR, deixa de ser adequadamente produzida, causando a depressão em pessoas idosas. Na próxima edição deste jornal apresentaremos a metabolômica da hemocromatose.