

## METILAÇÃO DE DNA COMO BIOMARCADOR DE RESPOSTA À ELETROCONVULSOTERAPIA EM DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PAULO VICTOR SANTOS DE CARVALHO<sup>1</sup>; RENATA SILVEIRA DE CARVALHO<sup>2</sup>; STEFANI SOUZA DA SILVA<sup>3</sup>; AUGUSTO SEITI BERNARDELI MANIWA<sup>4</sup>; LEANDRO CIULLA<sup>5</sup>; ROBERTO FARINA DE ALMEIDA<sup>6</sup>;

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – paulodecarvalhogt@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – renatacarvalho2501@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – stefanisilva6@hotmail.com*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas – aumaniba@gmail.com*

<sup>5</sup>*Universidade Federal de Pelotas – ciullaleandro@gmail.com*

<sup>6</sup>*Universidade Federal de Pelotas – roberto.almeida.ufpel@gmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

A eletroconvulsoterapia (ECT) se destaca como uma das intervenções terapêuticas mais potentes para a depressão resistente ao tratamento (DRT), proporcionando taxas de remissão de até 60% e uma melhora clínica mais célere em comparação com abordagens farmacológicas. Contudo, os mecanismos biológicos subjacentes ainda não estão completamente esclarecidos. Nesse contexto, as modificações epigenéticas, com ênfase na metilação do DNA, surgem como um campo promissor para a identificação de biomarcadores de resposta. A relevância dessa abordagem reside no papel da metilação em modular a expressão de genes cruciais para a neuroplasticidade, a regulação imune/inflamatória e o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. As pesquisas atuais variam desde a análise de genes candidatos específicos, como *BDNF*, *FKBP5*, *POMC* e *NR3C1*, até estudos de associação epigenômica ampla (EWAS), que buscam identificar padrões de metilação associados aos desfechos clínicos pós-ECT.

### 2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura com o propósito de sintetizar as evidências sobre o papel da metilação do DNA como um biomarcador preditivo da resposta à ECT em pacientes com depressão resistente. A busca por artigos foi efetuada na base de dados PubMed, empregando a seguinte sintaxe para refinar os resultados

("Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "electroconvulsive therapy"[tiab] OR ECT[tiab]) AND (metabolism[tiab] OR neuroplasticity[tiab] OR neurotransmission[tiab] OR hormone\*[tiab] OR genetic\*[tiab] OR epigenetic\*[tiab] OR immune[tiab] OR immunity[tiab]) NOT (schizophrenia[Mesh] OR mania[tiab] OR Parkinson[tiab]) NOT (review[pt] OR "case reports"[pt])

Esta busca resultou em 19 publicações. Após uma análise de relevância para o escopo do trabalho, 5 artigos foram excluídos, resultando na seleção final de 14 estudos de pesquisa originais. A seleção abrange desenhos de pesquisa longitudinais e transversais, incluindo investigações de genes candidatos e análises de associação epigenômica ampla (EWAS).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As investigações focadas em genes candidatos apresentaram achados consistentes, embora com alguma variabilidade. Em relação ao gene *BDNF*, foi observado que o aumento nos níveis de seu mRNA após a ECT se correlacionou negativamente com a severidade dos sintomas depressivos. Adicionalmente, um estudo identificou que pacientes que alcançaram remissão dos sintomas exibiam menor metilação na região promotora do *BDNF* em comparação com os não remissores, sem alteração sistemática nos níveis séricos (KLEIMANN et al., 2014). A modulação do *BDNF*, um fator neurotrófico essencial para a sobrevivência e plasticidade neuronal, significa que o mecanismo de ação da ECT pode envolver a restauração de processos de neurogênese e sinaptogênese, com a metilação basal podendo indicar um subgrupo de pacientes mais sensível ao tratamento (KLEIMANN et al., 2014).

Para os genes do eixo HPA, *POMC* e *NR3C1*, foram reportadas diferenças nos padrões de metilação entre pacientes e controles, e variações agudas durante as sessões de ECT. Notavelmente, a expressão do *NR3C1* (receptor de glicocorticoides) aumentou em conjunto com a diminuição dos sintomas depressivos (MAIER et al., 2023; SCHURGERS et al., 2022). A modulação destes genes é de grande relevância, pois representa que o efeito da ECT pode ocorrer através da normalização do eixo de resposta ao estresse, cuja desregulação é um pilar na fisiopatologia da depressão, restaurando o feedback negativo de cortisol (MAIER et al., 2023).

Os estudos de associação epigenômica ampla (EWAS) trouxeram contribuições importantes. Sirignano et al. (2021) identificaram um sítio CpG diferencialmente metilado (DMP) no gene *TNKS* que se associou a uma resposta binária. Especificamente, os respondedores apresentaram hipermetilação neste sítio após a ECT, o que pode impactar vias de sinalização celular e de regulação do comprimento dos telômeros, processos associados a transtornos psiquiátricos (SIRIGNANO et al., 2021). O mesmo estudo apontou um sítio sugestivo em *FKBP5* e duas regiões diferencialmente metiladas (DMRs) ligadas a uma resposta contínua (*LRATD2/FAM84B* e *BLCAP/NNAT*). A consequência dessas alterações para os efeitos da ECT é a modulação de vias de estresse (via *FKBP5*) e de neuroplasticidade (via genes ligados à diferenciação neuronal, como *NNAT*), reforçando a hipótese de que a terapia atua sobre mecanismos biológicos centrais da depressão (SIRIGNANO et al., 2021). De forma complementar, Carvalho Silva et al. (2024) encontraram DMPs e DMRs nominais associados à variação sintomática, envolvendo genes como *FAM20C* e *NLRP6*, que se tornaram estatisticamente significativas em análises restritas a mulheres. Por outro lado, o trabalho de Moschny et al. (2020) não detectou uma alteração global na metilação, mas apontou para mudanças pontuais em genes como *AQP10* e *TRERF1*.

Explorando outros biomarcadores, foi verificado que os microRNAs *let-7b* e *let-7c* estavam em níveis basais mais baixos em pacientes com DRT (GURURAJAN et al., 2016). Esses microRNAs estão envolvidos na regulação da via de sinalização PI3K-Akt-mTOR, que é fundamental para a neurogênese e a plasticidade sináptica. Sua desregulação basal em pacientes sugere uma disfunção pré-existente nesta via, embora os níveis não tenham se alterado com a ECT, indicando que podem ser um marcador de característica permanente de quem tem a doença, e não um sintoma passageiro (GURURAJAN et al., 2016). Por fim, um polimorfismo no gene *VEGF* (rs699947) foi associado a um aumento no volume do hipocampo após a

terapia, especialmente no hemisfério direito, mas sem uma correlação direta com a melhora dos sintomas (VAN DEN BOSSCHE et al., 2019).

#### 4. CONCLUSÕES

A metilação do DNA se consolida como um campo promissor para o desenvolvimento de biomarcadores que possam prever a resposta à ECT na depressão resistente. As evidências convergem para a importância de genes e vias relacionadas à neuroplasticidade, ao eixo HPA e a processos imunoinflamatórios.

Resultados de destaque incluem a associação entre o aumento de mRNA de BDNF e a melhora clínica, a hipometilação no promotor deste gene em pacientes que alcançaram remissão e achados relevantes envolvendo FKBP5 e DMRs funcionalmente plausíveis. É particularmente notável que algumas análises estratificadas por sexo apresentaram resultados mais robustos. A integração desses dados epigenéticos com achados de neuroimagem e análises de microRNAs constrói um panorama multimodal com grande plausibilidade biológica. Em suma, os achados atuais apontam para alvos promissores que podem compor painéis multigênicos, úteis para a estratificação de pacientes e para o avanço de uma ECT cada vez mais personalizada e precisa. Em conjunto, a diversidade de biomarcadores aqui revisados, abrangendo desde a metilação do DNA, expressão de microRNAs e polimorfismos genéticos, converge para a visão da ECT como uma intervenção neuromoduladora de amplo espectro, cujo sucesso terapêutico reflete uma complexa cascata de reajustes neurobiológicos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARVALHO SILVA, R.; MARTINI, P.; HOHOFF, C.; et al. Unraveling epigenomic signatures and effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression patients: a prospective longitudinal study. *Clinical Epigenetics*, Amsterdam, v. 16, n. 93, p. 1–15, 2024.
- GURURAJAN, A.; NAUGHTON, M.E.; SCOTT, K.A.; et al. MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c. *Translational Psychiatry*, London, v. 6, e862, p. 1–9, 2016.
- KLEIMANN, A.; KAMINSKI, J.; AROLT, V.; et al. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I after electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Psychiatry Research*, Amsterdam, v. 228, n. 1, p. 169–174, 2015.
- MOSCHNY, L.; KRAMER, M.; KLEIMANN, A.; et al. DNA methylation changes in response to electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 276, p. 302–309, 2020.
- MOSCHNY, L.; KLEIMANN, A.; KAMINSKI, J.; et al. Epigenetic effects of electroconvulsive therapy: a longitudinal study of DNA methylation in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, Oxford, v. 130, p. 1–8, 2020.
- MAIER, H.B.; KELLER, C.; SCHMIDT, M.H.; et al. DNA methylation of POMC and NR3C1-1F in patients with major depressive disorder undergoing electroconvulsive therapy. *Journal of Psychiatric Research*, Oxford, v. 157, p. 1–8, 2023.

NEYAZI, A.; KLEIMANN, A.; KAMINSKI, J.; et al. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I after electroconvulsive therapy in patients with major depression. ***Psychiatry Research***, Amsterdam, v. 228, n. 1, p. 169–174, 2018.

RYAN, K.M.; MALONE, K.M.; DWYER, J.; et al. Electroconvulsive therapy: a review of clinical indications, mechanisms of action and recent developments. ***Journal of Psychiatry and Neuroscience***, Ottawa, v. 44, n. 3, p. 177–186, 2019.

RYAN, K.M.; DWYER, J.; DWYER, C.; et al. The neurobiological effects of electroconvulsive therapy and their relevance for treatment-resistant depression: a systematic review. ***Neuroscience & Biobehavioral Reviews***, Oxford, v. 125, p. 1–15, 2021.

SCHURGERS, G.; WALTER, S.; PISHVA, E.; et al. Longitudinal alterations in mRNA expression of the BDNF neurotrophin signaling cascade in blood correlate with changes in depression scores in patients undergoing electroconvulsive therapy. ***European Neuropsychopharmacology***, Amsterdam, v. 63, p. 60–70, 2022.

SILVA, T.P.; OLIVEIRA, L.F.; MOURA, A.C.; et al. Eletroconvulsoterapia: aspectos clínicos e neurobiológicos. ***Trends in Psychiatry and Psychotherapy***, Porto Alegre, v. 38, n. 3, p. 131–139, 2016.

SIRIGNANO, L.; KRANASTER, L.; FRANK, J.; et al. DNA methylation changes associated with electroconvulsive therapy response in major depressive disorder. ***Clinical Epigenetics***, Amsterdam, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2021.

SIRIGNANO, L.; FRANK, J.; KRANASTER, L.; et al. Methylome-wide change associated with response to electroconvulsive therapy in depressed patients. ***Translational Psychiatry***, London, v. 11, n. 347, p. 1–9, 2021.

VAN DEN BOSSCHE, M.J.A.; EMSELL, L.; DOLS, A.; et al. Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promoter region of VEGF. ***Translational Psychiatry***, London, v. 9, n. 191, p. 1–7, 2019.