



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Novas perspetivas do contributo da genética na depressão

Revisão de Literatura

Leonor Salvado da Fonseca

Orientado por:
Professor Doutor Carlos Góis

Junho'2022

Resumo

A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 300 milhões de pessoas têm ou irão ter futuramente depressão, o que equivale a 4,4% da população mundial (WHO, 2017). Portugal é um dos países da Europa com maior prevalência de perturbações psiquiátricas na população, especificamente depressão (Almeida et al., 2013). Compreender a base genética da depressão poderá levar à identificação de indivíduos com risco particular de sofrer a doença e ao desenvolvimento de modalidades de tratamento mais eficazes para benefício individual e da comunidade.

Os Estudos de Associação Genómica Ampla - Genome-Wide Association Studies (GWAS) possibilitam a adoção de uma abordagem imparcial que permite analisar um milhão ou mais de variantes comuns em todo o genoma. Mais de 100 loci já foram associados a esta patologia. Apesar dos recentes sucessos atingidos em tão curto espaço de tempo, as investigações ainda apresentam limitações, como a falta de diversidade populacional, as diferenças entre sexos e outras questões mais logísticas do ponto de vista das bases de dados genéticas.

Todavia, parece hoje claro que a integração da etiologia genómica nos cuidados de saúde tem o potencial de melhorar a predição da doença e otimizar o seu tratamento, ilustrando o papel que a medicina de precisão poderá alcançar no futuro no âmbito da prevenção, do diagnóstico e do tratamento da depressão.

Palavras-chave: depressão, genoma e “*Genome-Wide Association Studies*”.

Abstract

The World Health Organization (WHO) estimates that more than 300 million people have or will have depression, which amounts to 4,4% of the world population. (WHO, 2017) Portugal is one of the countries in Europe with the biggest prevalence of psychiatric disorders, especially depression. (Almeida *et al.*, 2013) Understanding the genetic basis of depression may lead to identifying individuals at particular risk of developing this disease and to the development of treatment methods to both individual and the community's benefit.

Genome-Wide Association Studies (GWAS) makes it possible to impartially analyse one million or more common variants of the genome as a whole. More than 100 loci have

already been associated with this disease. Despite the fact these recent successes were achieved in such a short period, this research still carries limitations. As so, it is pertinent to address the current limitations of these studies such as lack the of population diversity, the gender disparities and the logistic barriers around data collected by biobanks.

Nevertheless, it is clear nowadays that the integration of the genomic etiology in healthcare has the potential to better predict this disease and optimize its treatment, showcasing the role that precision medicine can achieve in the future regarding prevention, diagnosis, and the treatment of depression.

Key words: depression, genome, *Genome-Wide Association Studies*

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Glossário	4
Introdução	5
Os Estudos de Associação Genómica Ampla – <i>Genome-Wide Association Studies</i> (GWAS).....	10
Revisão de literatura.....	13
As primeiras descobertas.....	13
Novas descobertas através de <i>biobanks</i> e fenótipos mais amplos	14
Progresso na investigação e novas limitações encontradas.....	15
Onde estamos agora?	18
Discussão	20
Conclusão.....	23
Bibliografia.....	24

Glossário

Locus – posição de um gene num cromossoma ou numa molécula de DNA

Loci – plural de *locus*

Risk loci – *Loci* significativo (conjuntos de variantes correlacionadas que mostram significância estatística associada ao traço de interesse)

SNPs – *Single-Nucleotide Polymorphism* – Polimorfismos Nucleótidos Únicos (substituição de um único nucleótido (adenina, guanina, citocina ou tiamina) por outro, num determinado local de uma sequência de DNA)

GWAS - *Genome-Wide Association Studies* – Estudos de Associação Genómica Ampla

PRS - *Poligenic Risk Score* – Pontuação de Risco Poligénico (estimativa de um da probabilidade genética de um individuo ter um determinado traço ou patologia, calculado a partir do seu genótipo e dados de GWAS relevantes)

Fenótipo “proxy” – Fenótipo “aproximado” (exº, fenótipo “sensação de tristeza” quando se quer avaliar depressão major)

Introdução

A depressão major é uma doença comum, recorrente e debilitante, que leva a uma diminuição da qualidade de vida e a um aumento da morbidade e mortalidade. Pensa-se que, em 2030, possa vir a ser a patologia a exercer maior sobrecarrega sobre os serviços de saúde no mundo (McIntyre *et al.*, 2019).

Segundo o DSM-5, as perturbações depressivas podem ser caracterizadas do seguinte modo: perturbação depressiva major (incluindo o episódio depressivo major), perturbação depressiva persistente (distímia), perturbação disruptiva por desregulação do humor (na faixa etária entre os 7 e 18 anos), perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzida por substâncias/medicação, perturbação depressiva devida a outra condição médica, outra perturbação depressiva especificada e perturbação depressiva não especificada. A depressão major representa a condição clássica neste grupo de perturbações. Caracteriza-se por episódios discretos com pelo menos duas semanas de duração, mas que habitualmente se prolongam por mais tempo, envolvendo mudanças claras nas componentes afetiva e cognitiva e nas funções neurovegetativas, com remissão inter-episódios. É possível fazer um diagnóstico baseado num único episódio, apesar de ser uma patologia recorrente na maioria dos casos (American Psychiatric Association, 2013).

A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 300 milhões de pessoas têm ou terão depressão, o que equivale a 4,4% da população mundial. Para além disso, este número de pessoas está a aumentar, nomeadamente em países de baixo rendimento, uma vez que, a população está a crescer e com o aumento da esperança média de vida as pessoas vivem até atingirem uma idade em que é mais comum surgirem patologias como depressão e ansiedade. (WHO, 2017)

Em termos de representatividade (Figura 1), a Europa é a terceira região com maior ocorrência de casos de perturbação depressiva (WHO, 2017).

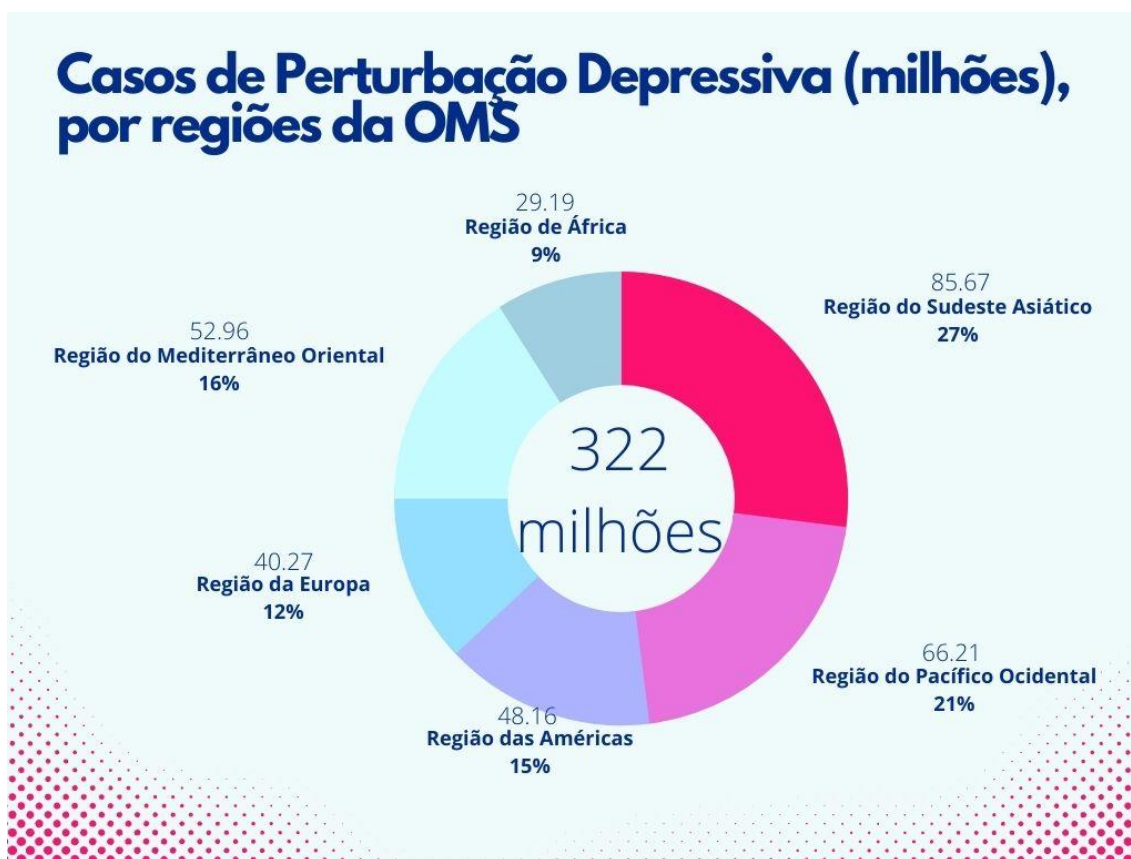


Figura 1 - Casos de Perturbação Depressiva (milhões), por regiões da OMS.

(Adaptado de "Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates". Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)

Portugal, em conjunto com a Irlanda do Norte, é o país da Europa com maior prevalência de perturbações psiquiátricas na população (Tabela 1). De acordo com o *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental*, um em cada cinco portugueses sofre de uma perturbação psiquiátrica, sendo as perturbações de ansiedade e as de humor as que apresentam maior expressão. Dentro destas últimas, a mais relevante é a perturbação depressiva major, correspondendo a 6,8% de prevalência nos 12 meses anteriores ao estudo (Almeida *et al.*, 2013).

	PERTURBAÇÃO DE ANSIEDADE	PERTURBAÇÃO DO HUMOR	TODAS
PORTUGAL	16,5	7,9	22,9
ALEMANHA	6,2	3,6	9,1
ESPAÑA	5,9	4,9	9,2
FRANÇA	12,0	8,5	18,4
IRLANDA DO NORTE	14,6	9,6	23,1
ITÁLIA	5,8	3,8	8,2

Tabela 1 - Prevalência anual de perturbações psiquiátricas em Portugal e em outros países europeus (%).

(Adaptado de "Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1º Relatório", por Almeida *et al.*, 2013 (p.29), World Mental Health Surveys Initiative, Lisboa)

Compreender como os genes e o ambiente modelam o risco de depressão ao longo da vida constitui um objetivo determinante para se compreender a etiologia da patologia e evidenciar as melhores formas de a prevenir e tratar.

Na verdade, hoje já se conhecem um conjunto de fatores de risco ambientais suscetíveis de originar depressão – pobreza, relações familiares negativas e divórcio parental, maus-tratos na infância, eventos de vida stressantes. Para além de aumentarem o risco de depressão no momento em que se sucedem, sabe-se também que esse risco agravado persiste ao longo da vida (McIntyre *et al.*, 2019). Por outro lado, se indivíduos expostos ao trauma em qualquer altura da vida são mais propícios a apresentar sintomas de depressão do que indivíduos que não tiveram essa exposição, os primeiros cinco anos de vida parecem ser os mais críticos para o incremento do risco de patologia mental. Além disso, indivíduos que vivenciam situações de violência interpessoal entre os 6 e os 10 anos de idade, como assistir a um amigo ou familiar ser atacado ou morto,

apresentam sintomas de depressão até duas vezes mais do que indivíduos que são expostos a estes acontecimentos na vida adulta (Dunn *et al.*, 2017). Fica realçada, assim, a importância da exposição durante a infância a acontecimentos traumáticos na origem de manifestações de ordem psiquiátrica no decurso do ciclo de vida.

A comunidade científica já demonstrou que aspetos genéticos são significativos quando estamos a analisar o risco de depressão, identificando variantes genéticas capazes de aumentar o risco de uma pessoa desenvolver tanto essa patologia como outras doenças psiquiátricas; pessoas com o diagnóstico de doença depressiva na família podem apresentar até três vezes mais probabilidade de sofrer de depressão durante a sua vida do que a população em geral (McIntyre *et al.*, 2019).

A mais famosa descoberta nesta área baseia-se na suscetibilidade de um indivíduo desenvolver depressão major associada a polimorfismos do gene transportador de serotonina. Desde há várias décadas que se estuda essa ligação, no entanto, estudos de genes têm limitações como as expostas seguidamente.

A combinação entre, por um lado, os avanços em torno da compreensão das variações genómicas humanas, e, por outro lado, o aparecimento de tecnologia de genotipagem com uma relação custo-eficiência favorável, conduziu a um crescimento exponencial de estudos de genética molecular aplicados à depressão e a outras doenças psiquiátricas. Tipicamente, nestes estudos, examinam-se alelos específicos ou genótipos/variações genotípicas, de modo a perceber se e em que medida estão associados com o fenótipo de interesse. Devido à falta de reprodutibilidade de estudos com genes que são hipoteticamente implicados na neurobiologia da depressão, tem-se adotado estudos de associação genómica ampla – *Genome-Wide Association Studies (GWAS)* (McIntyre *et al.*, 2019). Tais estudos possibilitam a adoção de uma abordagem imparcial que permite analisar um milhão ou mais variantes comuns em todo o genoma. O principal objetivo dos GWAS é aumentar a compreensão da base genética da depressão, nomeadamente, o mecanismo que dá origem à patologia, reconhecendo que na atualidade não há hipóteses fortes sobre esse mecanismo que permitam guiar o estudo genético. Através de uma compreensão mais apurada da base genética da depressão, poderá ser possível: (i) identificar os indivíduos com risco mais elevado de sofrer de depressão, (ii)

desenvolver novos alvos de prevenção e tratamento, (iii) adaptar esses alvos tendo em vista a maximização do benefício individual (McIntyre *et al.*, 2019).

Este trabalho tem por objetivo efetuar uma revisão bibliográfica de avanços recentes acerca de estudos genéticos da depressão. Para tal, efetuaremos uma revisão de trabalhos publicados nos últimos anos visando a identificação da base genética da depressão, salientando o papel das variações genéticas na etiologia da depressão e procurando identificar variantes genéticas associadas ao risco de depressão. Serão também abordados os desafios que os estudos genéticos da depressão enfrentam e serão ainda realçadas estratégias que podem revelar-se úteis para superar esses desafios.

Os Estudos de Associação Genómica Ampla – *Genome-Wide Association Studies* (GWAS)

Os estudos de associação genómica ampla – *Genome Wide Association Studies* (GWAS) – têm uma variedade de aplicações, como por exemplo, ganhar conhecimento do fenótipo de uma doença, estimar a sua heritabilidade, calcular correlações genéticas, fazer previsões de risco clínico, conferir informação a programas de desenvolvimento farmacológico e inferir potenciais relações casuísticas entre fatores de risco e desfechos de saúde (Uffelmann *et al.*, 2021).

O objetivo destes estudos é identificar associações de genótipos com fenótipos ao testar diferenças na frequência alélica das variantes genéticas entre indivíduos. As variantes genéticas mais comumente estudadas são os polimorfismos nucleótidos únicos – *single-nucleotide polymorphism* (SNPs). Geralmente, são reportados conjuntos de SNPs que mostrem significância estatística com o traço em questão a ser estudado – *genomic risk loci* (Uffelmann *et al.*, 2021). Para tal é necessário recolher DNA e informação fenotípica de um grupo significativo de indivíduos, normalmente, na ordem dos 10.000 ou mais indivíduos. (McIntyre *et al.*, 2019).

Num estudo realizado em 2018, quando ainda não se tinha obtido grande sucesso na descoberta de SNPs ligados à perturbação depressiva major, tentou perceber-se qual a quantidade de amostra necessária para se obter resultados com os estudos GWAS. Com base numa estimativa empírica de Bayes de um modelo de mistura hierárquica semi-paramétrica, usando estatísticas resumidas de GWAS, concluiu-se que a perturbação depressiva major tem uma arquitetura poligénica distinta, que consiste num número de variantes de risco relativamente pequeno (~17%), por exemplo, em comparação com esquizofrenia (~42%). Para além disso, estima-se que essas variantes de risco tenham efeitos muito pequenos. Com base na arquitetura estimada, foi sugerido que o tamanho de amostra necessário para detetar SNPs significativos nos estudos GWAS subsequentes tivesse de ser excepcionalmente grande. (Nishino *et al.*, 2018)

Reunir uma amostra suficientemente grande para um estudo com significância requer um grande investimento, tanto temporal como monetário, que ultrapassa as

capacidades da maioria dos laboratórios individuais, daí o recurso muitas vezes a *biobanks*. Coortes individuais com medidas clínicas muito específicas e detalhadas podem muitas vezes não produzir uma amostra com tamanho suficiente, para se obter SNPs. Para ultrapassar esta limitação, fenótipos “proxy” mais fáceis de medir podem ser utilizados, como por exemplo usar sintomas depressivos como “proxy” de quadros apresentando diagnóstico clínico de depressão (Uffelmann *et al.*, 2021).

Os estudos podem ser do tipo caso-controlo, quando o traço a ser estudado é dicotómico, ou efetuarem uma medida quantitativa no estudo completo, quando o traço é quantitativo. Para além disso, também é importante distinguir entre estudos baseados na população ou estudos familiares (Uffelmann *et al.*, 2021).

Hereditariedade e parentesco constituem variáveis que têm de ser tidas em consideração nos estudos GWAS de forma a evitar falsos positivos ou negativos. Isto pode levar a sobrestimação de SNPs e pontuações de risco poligénico (PRSs) enviesadas. Por consequência, pode também suceder que a randomização Mendeliana acabe enviesada. Assim, casos e controlos devem ser ligados por ancestralidade para evitar estas situações (Uffelmann *et al.*, 2021).

Para aumentar o tamanho da amostra, os estudos GWAS são tipicamente conduzidos num contexto de consórcio onde os dados de múltiplas coortes são analisados em conjunto e medidas de controlo de qualidade são implementadas. Por último, uma meta-análise é conduzida (Uffelmann *et al.*, 2021).

O resultado primário de um GWAS é uma lista de *P values*, *effect sizes* e as suas direções, e de testes de associação de todas as variantes genéticas testadas com o fenótipo de interesse. Estes dados são visualizados através de *Manhattan plots* e *quantile quantile plots*. Uma análise mais aprofundada é necessária para interpretar a lista de *P values* e determinar as mais prováveis variantes causais, a sua interpretação funcional e possível convergência com vias biológicas significativas (Uffelmann *et al.*, 2021).

O resultado final é então um conjunto de *risk loci* – conjuntos de variantes correlacionadas que mostram significância estatística associada ao traço de interesse. As aplicações dos GWAS dirigem-se assim, maioritariamente, à predição de risco de

doença e à compreensão da arquitetura de traços genéticos inerentes ao fenótipo em análise (Uffelmann *et al.*, 2021).

Revisão de literatura

Foi realizada uma pesquisa, entre junho de 2021 e abril de 2022, na base de dados *PubMed* utilizando os termos “depressão major”, “genoma” e “*Genome-Wide Association Studies*”, separadamente e combinados, limitada a artigos publicados entre os anos 2015 e 2022. Para além desta pesquisa bibliográfica foram também consultados manuais de referência como o *Diagnostic and Statistical Manual of DSM-5* (American Psychiatric Association, 2013), o *Major Depressive Disorder* (McIntyre *et al.*, 2019), e estudos epidemiológicos nacionais e internacionais que permitissem obter a melhor compreensão possível da depressão como um fenómeno total.

Utilizando os termos “*Genome-Wide Association Studies*” e “depressão major” obteve-se 722 artigos; com as palavras “depressão major” e “genoma” obteve-se 2084 referências. Excluíram-se artigos que versavam GWAS com outras patologias para além da depressão major ou terapêuticas associadas a essas patologias. No final, após seleção detalhada, seleccionaram-se os nove artigos de investigação original sobre o tema, abordando exclusivamente GWAS e depressão major.

As primeiras descobertas

As primeiras descobertas significativas nesta área surgem em 2015, quando o estudo CONVERGE (*China, Oxford, and Virginia Commonwealth University Experimental Research on Genetics Epidemiology*) relata dois *loci* significativos associados a depressão major grave e recorrente, numa amostra de mulheres chinesas Han. Esta amostra era composta exclusivamente por indivíduos do sexo feminino, num total de 10.640 indivíduos, sendo que 5.303 eram casos e os restantes 5.337 controlos. É de notar que os casos foram selecionados especificamente para se obter heterogeneidade fenotípica e os controlos também avaliados para excluir depressão major (Cai *et al.*, 2015). Um SNP (rs12415800) encontrava-se perto de um gene envolvido na biogénese mitocondrial SIRT1, enquanto o outro (rs35936514) encontrava-se perto do gene LHPP, relacionado com atividade cerebral. (McIntyre *et al.*, 2019) (Peterson, 2021)

Neste estudo, procedeu-se também à comparação dos resultados obtidos com um estudo prévio de 2013 (Sullivan *et al.*, 2013), o que permitiu compreender que os *loci* descobertos eram muito menos frequentes em indivíduos europeus, onde rs12415800 (SIRT1) e rs35936514 (LHPP) tinham frequências de 3% a 8%, respetivamente, comparando com os valores de 45% e 26% obtidos no estudo CONVERGE (Cai *et al.*, 2015).

Novas descobertas através de *biobanks* e fenótipos mais amplos

Entre 2015 e 2016 foram identificadas mais 22 variantes significativas. Para a descoberta destas variantes muito contribuíram os estudos das equipas de Hyde, de Okbay e de Direk.

O estudo conduzido por Hyde descobriu 17 *loci* em 15 regiões do genoma, em indivíduos de origem europeia. Este estudo utilizou a base de dados genética *23andMe*, tendo como amostra 75.607 indivíduos que auto-reportaram diagnóstico clínico de depressão e 231.747 que reportaram não ter qualquer história de diagnóstico clínico ou tratamento prévio para depressão. Os resultados foram meta-analizados com outros estudos GWAS anteriores. De destacar, neste estudo, o *loci* (rs10514299) detetado no TMEM161B-MEF2C, que está expresso no cérebro (TMEM161B) e está implicado na função regulatória sináptica (MEF2C). Previamente, variantes em MEF2C foram associadas a patologia do sistema nervoso central, como epilepsia e deficiência intelectual. (Hyde *et al.*, 2016).

O estudo conduzido por Okbay e a sua equipa conseguiu uma amostra ainda mais alargada ao utilizar resultados disponíveis de estudos realizados *pelo Psychiatric Genomics Consortium (PGC)*, *UK Biobank (UKB)* e pela coorte *Resource for Genetic Epidemiology Research on Aging (GERA)*; para além disso, também utilizaram um fenótipo de depressão mais abrangente. No UKB o fenótipo foi obtido pelas respostas dadas a duas perguntas, que questionavam a frequência com que os indivíduos se tinham sentido desentusiasmados/desinteressados e deprimidos/sós nas duas semanas anteriores; no PGC e na GERA já havia dados caso-controlo anteriores para depressão major. Neste estudo, os dois SNPs a destacar são o rs7973260 no KSR2 (supressor de

quinase de ras 2) e o rs62100776 no gene DCC, que codifica um recetor transmembranar envolvido na orientação axónica e auxilia o estabelecimento de conectividade sináptica (Okbay et al., 2016).

É de realçar, finalmente, o *loci* único (rs9825823) encontrado pela equipa de Direk, na tentativa de examinar um fenótipo de depressão amplo contendo depressão major e sintomas depressivos (Direk et al., 2017).

Progresso na investigação e novas limitações encontradas

Posteriormente, em 2018, uma análise da associação de todo o genoma do *UK Biobank* foi levada a cabo por Howard e pela sua equipa. Neste estudo, analisando os estudos anteriores supracitados e privilegiando uma amostra maior recorrendo a fenótipos mais amplos ao invés de se optar pela precisão clínica, utilizaram-se três fenótipos relacionados com a depressão: (1) procura de ajuda por problemas de nervos, ansiedade, tensão ou depressão reportada pelo próprio; (2) provável depressão major com base nos sintomas depressivos reportados pelo próprio; (3) depressão major com internamento hospitalar. Temos assim que o primeiro fenótipo é mais provável de incorporar outras condições psicológicas e psiquiátricas, enquanto os outros dois fenótipos oferecem uma definição mais robusta de depressão. A amostra era composta por um total de 322.580 indivíduos – 113.769 casos e 208.811 controlos. Foram identificados 17 *loci* independentes: destes 14 estavam associados ao fenótipo (1), dois ao fenótipo (2) e um ao fenótipo (3). Cruzando os resultados deste estudo com os do estudo conduzido por Hyde, mencionado previamente, percebeu-se que a direção de efeito dos *loci* descobertos era consistente. Como esperado, o fenótipo (1) foi o que encontrou maior correlação genética com outras doenças do foro psiquiátrico, como esquizofrenia, doença bipolar e síndrome de défice de atenção e hiperatividade, indo ao encontro dos resultados do *Psychiatric Genomics Consortium*.

Apesar de útil para os estudos genéticos, cada fenótipo de depressão apresenta as suas limitações. Nenhum se baseia numa estrutura diagnóstica formal, como por exemplo, os critérios do DSM. Tanto o fenótipo (1) como o fenótipo (2) são baseados no auto-relato, o qual pode estar sujeito a viés de memória. Para além disso, também é provável

que o fenótipo (1), por abranger uma quantidade maior de indivíduos, incluía indivíduos com sintomas depressivos, mas sem critério para diagnóstico de depressão major, e indivíduos com outras condições que não depressão, mas com sintomas coincidentes. Por outro lado, o fenótipo (3) é baseado em registos de admissão hospitalar, que podem estar incompletos. No entanto, coincidindo com o estudo de Hyde, também neste se percebeu que depressão auto-reportada é altamente correlacionada, do ponto de vista genético, com fenótipos de depressão clinicamente diagnosticada. Os resultados deste estudo sugerem, assim, que o fenótipo (1) que potencialmente coincide com outros traços de personalidade e psiquiátricos, pode fornecer um alvo mais tangível para estudos futuros, permitindo amostras diferentes e maiores. (Howard *et al.*, 2018)

Também em 2018, o grupo de trabalho de perturbação depressiva major do *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) relatou 44 *loci* independentes. Nesta meta-análise, com uma amostra de 135.458 casos e 344.901 controlos, o grupo de trabalho empregou uma abordagem pragmática, incluindo coortes que atendiam a critérios empíricos para similaridade genética e fenotípica suficiente. A abordagem foi, assim, cautelosa, clinicamente informada, guiada por dados empíricos e seletiva. Aproximadamente 44% de todos os casos de depressão major foram avaliados usando métodos tradicionais (PGC29, GenScot), registos de tratamento (iPSYCH, GERA) ou uma combinação de métodos (deCODE, UK Biobank), enquanto aproximadamente 56% dos casos eram da 23andMe (via autorrelato). Esta abordagem pode parecer controversa dadas as dificuldades em confiar no autorrelato, contudo, os investigadores deste estudo (Wray *et al.*, 2018) levantam a hipótese de que métodos breves de avaliação da depressão major são informativos para a genética do transtorno depressivo major e os resultados são compatíveis com esta hipótese. Retiraram, deste modo, algumas conclusões amplas.

Primeiro, a depressão major é um distúrbio cerebral. Embora isso não seja inesperado, alguns modelos prévios de perturbação depressiva major não tiveram em consideração hereditariedade ou biologia. Os resultados genéticos correspondem melhor a padrões de expressão génica no córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior, regiões anatómicas que mostram diferenças entre casos de perturbação depressiva major e os controlos (Wray *et al.*, 2018).

Em segundo lugar, as associações genéticas para depressão major (como na esquizofrenia) tendem a ocorrer em regiões genômicas conservadas em uma variedade de mamíferos placentários. A conservação sugere papéis funcionais importantes. Consideravelmente, a análise neste estudo não implicou exões ou regiões de codificação (Wray *et al.*, 2018).

Em terceiro lugar, encontramos correlações positivas significativas entre depressão major e todos os distúrbios psiquiátricos avaliados, incluindo patologias proeminentes na infância. Esse padrão de resultados indica que o atual esquema de classificação para os principais distúrbios psiquiátricos não se enquadra adequadamente com a base genética subjacente a tais transtornos. Atualmente, apenas a esquizofrenia tem um número suficiente de *loci* significativos para se realizarem análises de ressonância magnética (RM), mas os resultados bidirecionalmente significativos das RM são consistentes com uma base biológica partilhada entre a depressão major e a esquizofrenia. Os sistemas de classificação psiquiátricos atuais foram principalmente desenhados para utilidade clínica e são baseados em dados que surgem de interação humana, isto é, sinais e sintomas observáveis e reportados, e não em conhecimentos de fisiopatologia. A perturbação depressiva major ocorre frequentemente em conjunto com outras doenças psiquiátricas e as coincidências fenotípicas refletem essas origens partilhadas. Os dados obtidos sugerem, então, que existem processos biológicos comuns entre a depressão major e a esquizofrenia (e provavelmente com outros transtornos psiquiátricos) (Wray *et al.*, 2018).

Finalmente, percebeu-se que o transtorno depressivo major tem uma correlação genética grande com fenótipos “proxy” mais facilmente avaliados. O transtorno depressivo major ao longo da vida requer um conjunto de sintomas e sinais cujo diagnóstico exige uma entrevista com um profissional experiente. Contudo, nestas sete coortes – PGC29, GenScot, iPSYCH, GERA, deCODE, UK Biobank, 23andMe –, a variante comum da arquitetura genética da depressão major ao longo da vida apresenta uma correlação forte com os sintomas depressivos recorrentes em amostras da comunidade geral (Wray *et al.*, 2018).

Esta descoberta tem implicações importantes, nomeadamente, para estudos genéticos futuros.

Numa primeira fase, poderá ser possível compreender o todo da variante comum da arquitetura genética de depressão major utilizando métodos custo-eficientes, nomeadamente grandes estudos de indivíduos genotipados que completam formulários online a auto-reportar avaliações da depressão major ao longo da vida. O uso de avaliações online pode permitir o registo de grandes bases de fenótipos, incluindo comorbilidades e exposições ambientais, tendo em conta que, o essencial, são grandes amostras com dados medidos consistentemente. Numa segunda fase, com um entendimento relativamente completo da base genética de depressão major, é possível avaliar cuidadosamente amostras mais pequenas de indivíduos fenotipados com depressão major para perceber a importância clínica dos resultados genéticos. Estudos empíricos subsequentes poderão mostrar que é possível estratificar casos de depressão major numa primeira apresentação, tendo em vista a identificação de indivíduos com risco elevado de recorrência, mau prognóstico, má resposta ao tratamento ou que possam desenvolver posteriormente outra patologia psiquiátrica com necessidade de farmacoterapia alternativa, como esquizofrenia ou doença bipolar. Esta poderá ser uma revolução para a medicina de precisão na psiquiatria (Wray et al., 2018).

Onde estamos agora?

Em 2019, Howard e colaboradores apresentaram os resultados da maior meta-análise realizada até à data. Esta incluía os participantes dos 3 maiores GWAS: *23andme*, *UK Biobank* e *PGC coorte*. Estamos perante um estudo que assenta numa amostra de 807.553 indivíduos, dos quais 246.363 casos e 561.190 controlos, após exclusão de amostras sobreponíveis. Foram testados os efeitos de 8.098.588 variantes genéticas e identificadas 9.744 variantes associadas ($P < 5 \times 10^{-8}$), das quais 102 variantes em 101 *loci* foram independentemente segregadas. A posição desses *loci* foi obtida agregando todas as variantes associadas e, depois, fundindo agregações coincidentes. Variantes independentes em cada *locus* foram identificadas através de análise condicional utilizando todas as variantes de um determinado *locus*. Foi realizada um *Manhattan plot* desta meta-análise. Todas as 102 variantes associadas tinham a mesma direção de efeito na depressão ao longo dos três estudos, o mesmo verificando-se também numa replicação independente de 1.306.354 indivíduos. Isto significa que a direção de efeito

nos estudos anteriores é consistente com o obtido na corrente meta-análise. Os resultados desta meta-análise foram usados para calcular a correlação genética e conduzir uma randomização mendeliana de forma a identificar potenciais relações e pleiotropismo entre a depressão e outras doenças e traços comportamentais. Para além disso, esta meta-análise permitiu identificar um conjunto de genes e *gene-pathways*, assim como obter um maior conhecimento funcional associado com a depressão (Howard *et al.*, 2019).

Os três estudos referidos utilizaram fenótipos diferentes e, mesmo assim, encontrou-se uma correlação genética forte (>0.85) entre eles, o que sugere que cada estudo consegue capturar uma arquitetura genética semelhante apesar de recorrer a instrumentos de diagnóstico diferentes. A análise dos resultados obtidos nesta meta-análise e os resultados alcançados em cada um dos estudos, separadamente, sugerem a existência de um bom grau de concordância da direccionalidade dos efeitos causais da depressão quando se realizam investigações com mais de 100.000 participantes. No entanto, é provável que haja a necessidade de continuar a determinar clinicamente determinadas coortes de depressão major para garantir a validade das coortes maiores com fenotipagem mais ampla (Uffelmann *et al.*, 2021).

Discussão

Considerando a revisão dos estudos citados, é de louvar o progresso que tem vindo a ser feito na área do genoma e depressão major em tão pouco tempo. Neste momento, mais de 100 *loci* já foram associados com esta patologia. Efetivamente, uma maior compreensão da arquitetura genética da depressão, poderá contribuir para a descoberta da fisiopatologia desta doença, o que conseqüentemente, pode levar a estratégias custo-efetivas de diagnóstico, tratamento e, até, prevenção. Seriam descobertas de extrema importância, uma vez que se estima que esta patologia será a que mais sobrecarregará os sistemas de saúde nos próximos anos.

Em primeiro lugar, nos estudos revistos, percebemos que existe uma diminuta representação de diversidade populacional. Até à data a maioria dos participantes em estudos de larga escala da depressão major são maioritariamente de descendência europeia (97,8%), registando-se apenas dois grandes estudos que utilizam outras populações que não europeias. Um desses estudos é o previamente citado CONVERGE (Cai *et al.*, 2015), com mulheres de origem Han Chinesa, descrito acima, ao passo que o outro estudo tem uma composição de 12.310 pessoas de origem latina – *Hispanic Community Health Study/Study of Latinos* – mas do qual não se retiraram conclusões significativas acerca de replicação genómica (Peterson, 2021).

Apesar de, no estudo CONVERGE, se ter atribuído as descobertas ao recrutamento de uma amostra de mulheres com doença grave, numa população onde a doença é pouco prevalente (Cai *et al.*, 2015), este facto traz consigo o benefício da heterogeneidade de população e fenótipo, mas também, simultaneamente, o malefício da não transferibilidade desta descoberta para outras populações.

Estudos preliminares mostram que há uma transferibilidade modesta dos resultados obtidos entre as comunidades europeia e do leste asiático. Em 2017, um estudo comparando o conhecimento obtido até então sobre risco genético da perturbação depressiva major, na China e na Europa, concluiu que existe uma base poligénica comum que é parcialmente partilhada entre ambas as populações. Esta correlação foi ainda mais significativa quando se comparou mulheres europeias com mulheres Chinesas Han (para

melhor replicar a amostra do estudo CONVERGE), apesar da redução da população da amostra (Bigdeli *et al.*, 2017).

Amostras populacionais maiores e de origem diferente são extremamente necessárias para clarificar questões de natureza estatística, fenotipagem, heterogeneidade etiológica ou diferenças populacionais reais. Entre os benefícios de uma representação mais abrangente encontramos a descoberta de mais *loci*, o mapeamento fino de variantes causais, pontuação de risco poligénico e a abordagem de disparidades nos cuidados de saúde existentes (Peterson, 2021). Finalmente, é necessário assegurar que a investigação é aplicável em larga escala a diferentes populações e generalizável e estes objetivos são conseguidos ao aumentar a população estudada.

Em segundo lugar, é de notar que a diferença entre os sexos é sub-estudada nos estudos genéticos moleculares da depressão major. A mulher apresenta um risco mais elevado de depressão major comparativamente com o homem, com rácios entre os 1.6 e 3.1, à escala mundial. No maior estudo de gémeos realizado até à data sobre depressão major descobriu-se que a hereditariedade da depressão major é superior em mulheres e que os fatores de risco genéticos para esta doença não são idênticos em ambos os sexos. Perceber a base das diferenças entre os sexos é imperativo para alinhar um diagnóstico e um tratamento adequados, potenciando uma medicina de precisão orientada para o sexo em questão (Peterson, 2021).

Em terceiro lugar, várias coortes – inclusivamente as que integraram a meta-análise de Howard e sua equipa (Howard *et al.*, 2019) – utilizaram fenotipagem superficial, incluindo medidas de auto-relato de um único episódio de depressão clínica e escalas de sintomas depressivos. As evidências sugerem que tais abordagens não estão isentas de problemas e podem produzir sinais genéticos menos específicos, eventualmente confundindo os *loci* que predisõem à depressão clínica com aqueles que impactam no risco de disforia ligeira. No entanto, *loci* genéticos replicados para fenótipos depressivos são responsáveis por menos de 5% da variação na predisposição (e ainda menos em populações não europeias), ressaltando a importância de mais pesquisas sobre a arquitetura genética da depressão major, particularmente em diversas ascendências (Peterson, 2021).

A integração da etiologia genómica nos cuidados de saúde tem o potencial de melhorar a predição da doença e otimizar o seu tratamento. Todavia, a falta de diversidade populacional entre os participantes limita a sua utilidade nas áreas da farmacogenética e da medicina de precisão (Peterson, 2021). Para atingirmos o verdadeiro potencial nestas áreas temos de melhorar as falhas ainda existentes no nosso conhecimento de genética e incluir dados determinantes como risco ambiental e diferenças entre etnias e sexo. Deste modo será possível aperfeiçoar o entendimento etiológico, diagnóstico e preventivo e, conseqüentemente, adotar um melhor tratamento da depressão major.

Conclusão

Nos últimos sete anos tem-se testemunhado um enorme progresso na área dos determinantes genéticos da depressão.

Inicialmente, através da utilização de GWAS procurou-se ultrapassar a falta de reprodutibilidade de estudos com genes que seriam apenas hipoteticamente implicados, tendo sido possível efetuar a análise imparcial de um milhão ou mais variantes comuns em todo o genoma num só estudo. Posteriormente, com recurso a bancos de genoma e com o entendimento de que fenótipos mais amplos não influenciam negativamente estes estudos, foram encontrados mais *loci* significativos. Na atualidade, já estão identificados mais de 100 *loci* associados à depressão major.

Atualmente, os maiores desafios enfrentados pela investigação neste domínio centram-se na falta de diversidade populacional, no facto de a diferença entre sexos estar sub-estudada e na precária fiabilidade de ferramentas como a fenotipagem superficial ou o auto-relato. Por último, será importante investir em tecnologias que permitam resolver alguns destes desafios, como já tem vindo a ser feito, por exemplo, através da implementação de formulários online para indivíduos com genoma atualmente em grandes bancos.

Ultrapassando estas limitações, tal permitirá melhorar a predição da doença e a otimização do tratamento, algo que se revela extremamente importante se atendermos à estimativa de que em 2030 a depressão será a patologia que mais peso exercerá nos serviços de saúde, no mundo. (McIntyre *et al.*, 2019)

Bibliografia

- Almeida, J., Xavier, M., Cardoso, G., Gonçalves-Pereira, M., Gusmão, R., Barahona Correa, B., Gago, J., Talina, M., & Silva, J. (2013). *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1.º Relatório*. World Mental Health Surveys Initiative: Lisboa. <https://www.researchgate.net/publication/278786138>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of DSM-5™* (5ª Edição).
- Bigdeli, T. B., Ripke, S., Peterson, R. E., Trzaskowski, M., Bacanu, S. A., Abdellaoui, A., Andlauer, T. F. M., Beekman, A. T. F., Berger, K., Blackwood, D. H. R., Boomsma, D. I., Breen, G., Buttenschøn, H. N., Byrne, E. M., Cichon, S., Clarke, T. K., Couvy-Duchesne, B., Craddock, N., de Geus, E. J. C., ... Kendler, K. S. (2017). Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Translational Psychiatry*, 7(3). <https://doi.org/10.1038/tp.2016.292>
- Cai, N., Bigdeli, T. B., Kretschmar, W., Lei, Y., Liang, J., Song, L., Hu, J., Li, Q., Jin, W., Hu, Z., Wang, G., Wang, L., Qian, P., Liu, Y., Jiang, T., Lu, Y., Zhang, X., Yin, Y., Lie, Y., ... Flint, J. (2015). Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523(7562), 588–591. <https://doi.org/10.1038/nature14659>
- Direk, N., Williams, S., Smith, J. A., Ripke, S., Air, T., Amare, A. T., Amin, N., Baune, B. T., Bennett, D. A., Blackwood, D. H. R., Boomsma, D., Breen, G., Buttenschøn, H. N., Byrne, E. M., Børglum, A. D., Castelao, E., Cichon, S., Clarke, T. K., Cornelis, M. C., ... Sullivan, P. F. (2017). An Analysis of Two Genome-wide Association Meta-analyses Identifies a New Locus for Broad Depression Phenotype. *Biological Psychiatry*, 82(5), 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.013>
- Dunn, E. C., Nishimi, K., Powers, A., & Bradley, B. (2017). Is developmental timing of trauma exposure associated with depressive and post-traumatic stress disorder symptoms in adulthood? *Journal of Psychiatric Research*, 84, 119–127. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.09.004>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shiri, M., Coleman, J. R. I., Hagenaars, S. P., & Ward, J. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. <https://doi.org/10.7488/ds/2458>

- Howard, D. M., Adams, M. J., Shirali, M., Clarke, T. K., Marioni, R. E., Davies, G., Coleman, J. R. I., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Wigmore, E. M., Gibson, J., Hagenaars, S. P., Lewis, C. M., Ward, J., Smith, D. J., Sullivan, P. F., Haley, C. S., Breen, G., ... McIntosh, A. M. (2018). Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nature Communications*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03819-3>
- Hyde, C. L., Nagle, M. W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S. A., Wendland, J. R., Tung, J. Y., Hinds, D. A., Perlis, R. H., & Winslow, A. R. (2016). Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*, *48*(9), 1031–1036. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>
- McIntyre, R. S., Rong, Carola., Subramaniapillai, Mehala., & Lee, Yena. (2019). *Major Depressive Disorder*. Elsevier.
- Nishino, J., Ochi, H., Kochi, Y., Tsunoda, T., & Matsui, S. (2018). Sample size for successful genome-wide association study of major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00227>
- Okbay, A., Baselmans, B. M. L., de Neve, J. E., Turley, P., Nivard, M. G., Fontana, M. A., Meddens, S. F. W., Linnér, R. K., Rietveld, C. A., Derringer, J., Gratten, J., Lee, J. J., Liu, J. Z., de Vlaming, R., SAhluwalia, T., Buchwald, J., Cavadino, A., Frazier-Wood, A. C., Furlotte, N. A., ... Cesarini, D. (2016). Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nature Genetics*, *48*(6), 624–633. <https://doi.org/10.1038/ng.3552>
- Peterson, R. E. (2021). The genetics of major depression: Perspectives on the state of research and opportunities for precision medicine. *Psychiatric Annals*, *51*(4), 165–169. <https://doi.org/10.3928/00485713-20210315-01>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., Ripke, S., Lewis, C. M., Lin, D. Y., Wray, N. R., Neale, B., Levinson, D. F., Breen, G., Byrne, E. M., Rietschel, M., Hoogendijk, W., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breuer, R., Cichon, S., Degenhardt, F., Frank, J., Gross, M., ... Viktorin, A. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *18*(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, *1*(1), 59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

WHO. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*.

Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S. A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, *50*(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>