

**Universidade Federal do Ceará**  
**Unidade Multiusuário NPDM**

**Avaliação dos efeitos comportamentais e imunomoduladores dos enantiômeros R- e S-cetamina no modelo inflamatório de depressão induzido por lipopolissacarídeo em ratos**

**1. Informações do Projeto**

**Proponente:** DANIELLE MACEDO GASPAR

**CPF:** 50160176387

**Comitê de Ética:** CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

**2. Descrição**

A depressão é um transtorno mental incapacitante e recorrente e atualmente figura-se como a maior causa de perda de anos produtivos de vida no mundo. Nas últimas duas décadas, diversas evidências tem postulado a depressão como uma condição inflamatória crônica, associada a níveis periféricos e centrais aumentados de diversas citocinas pró-inflamatórias e marcadores de resposta imune inata e adaptativa. Ademais, apesar de avanços no tratamento da depressão, uma porção considerável de pacientes ainda se mantém refratária as modalidades terapêuticas disponíveis, além de demandarem elevado período de latência para exercerem seus efeitos. A cetamina tem despontado como uma agente modificador da psicofarmacologia atual da depressão, por exercer seu efeito em horas e ter um perfil de responsividade muito alto (até 88% dos pacientes). Essa droga constitui-se de uma mistura racêmica dos enantiômeros R- e S-cetamina em iguais proporções. Esses enantiômeros não só possuem perfil de efeitos comportamentais distintos, como também alvos moleculares particulares. Nesse ínterim, o presente estudo almeja investigar o perfil imunomodulador e sinaptogênico dos enantiômeros R- e S-cetamina no modelo inflamatório de depressão induzido por lipopolissacarídeo (LPS). Para isso, ratos Wistar machos adultos (200-250 gramas -70 dias de vida) serão desafiados com LPS (0,83 µg/kg). Após 24 horas, os animais receberão salina, R-cetamina (10 mg/kg) e S-cetamina (10 mg/kg). Duas horas após, os animais serão avaliados para comportamento tipo-depressivo : teste do nado forçado, splash, alimentação suprimida pela novidade e campo aberto. Ao final, os animais serão sacrificados e as áreas cerebrais córtex pré-frontal e hipocampo dissecadas. Será medido os níveis de citocinas pró-(IL-1beta, TNFalpha, IL-6) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10) e marcadores de sinalização intracelular pró-inflamatória, como NFkB- total e fosforilado, JNK total e fosforilado e ERK-total e fosforilado por western blotting. Serão ainda caracterizados o perfil de microglia residente (células CD45-, CD11b+) e microglia-derivada de macrófagos infiltrantes (CD45+, CD11b+) por citometria de fluxo. Ademais, será avaliados o perfil de polarização microglial pela co-localização de marcadores de reatividade microglial ( células Iba+), com marcadores de polarização M1 (iNOS) ou M2 (Arg1). Nesse sentido, o presente estudo reveste-se de importância por ajudar a esclarecer o perfil de interações moleculares relacionados ao efeito antidepressivo dos enantiômeros da cetamina, bem como redirecionar o uso de um ou outro enantiômero mais promissor para condições inflamatórias crônicas.

CEUA Número 78/2016.

**3. Justificativa de Uso**

O presente projeto necessitaria do uso dos equipamentos de citometria de fluxo da unidade multiusuário, bem como do equipamento de obtenção de imagens Cytation3-Biotek.

## **4. Participantes do Projeto**

### **Participante 1**

Nome: Adriano Maia Chaves

Email: [adrianoafilho@hotmail.com](mailto:adrianoafilho@hotmail.com)