

# Neuroprogressão: o nascimento de um conceito

**Flávio Kapczinski**

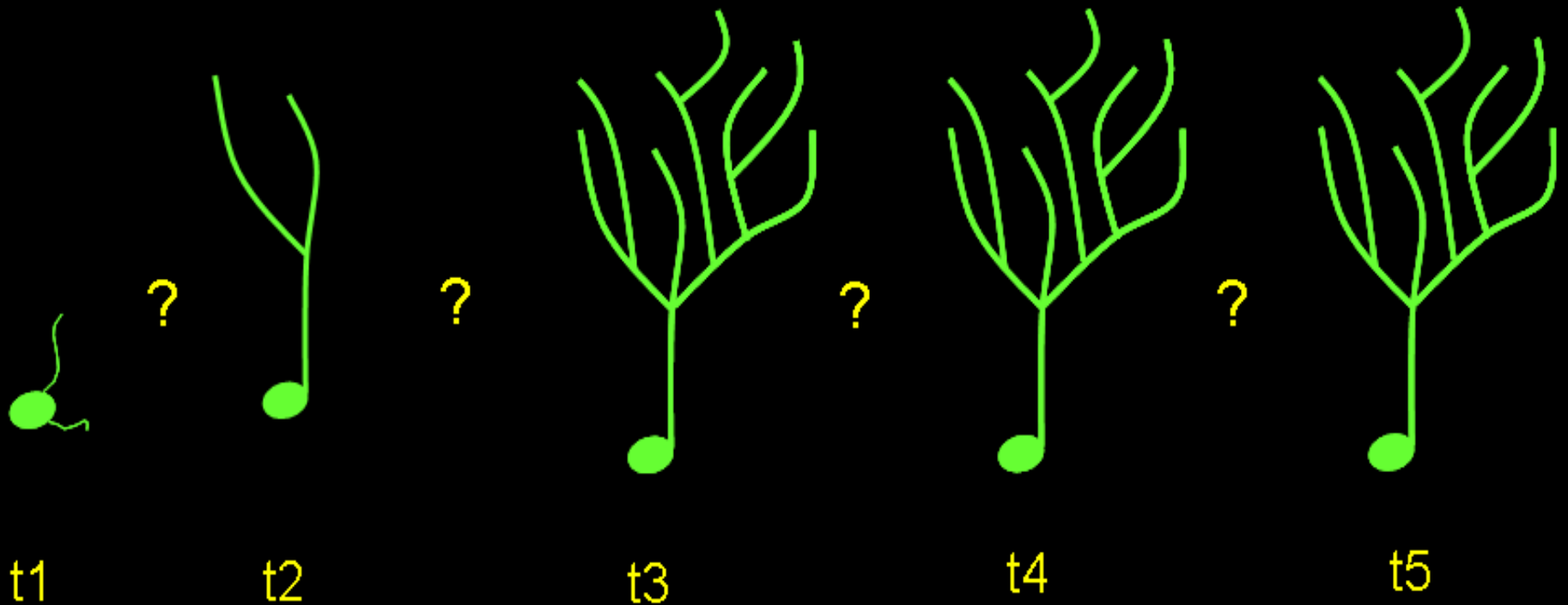


# Apoptose X Neuroproteção



Ingmar Bergman. O Sétimo Selo, 1957

# Como os neurônios se formam e se mantêm?



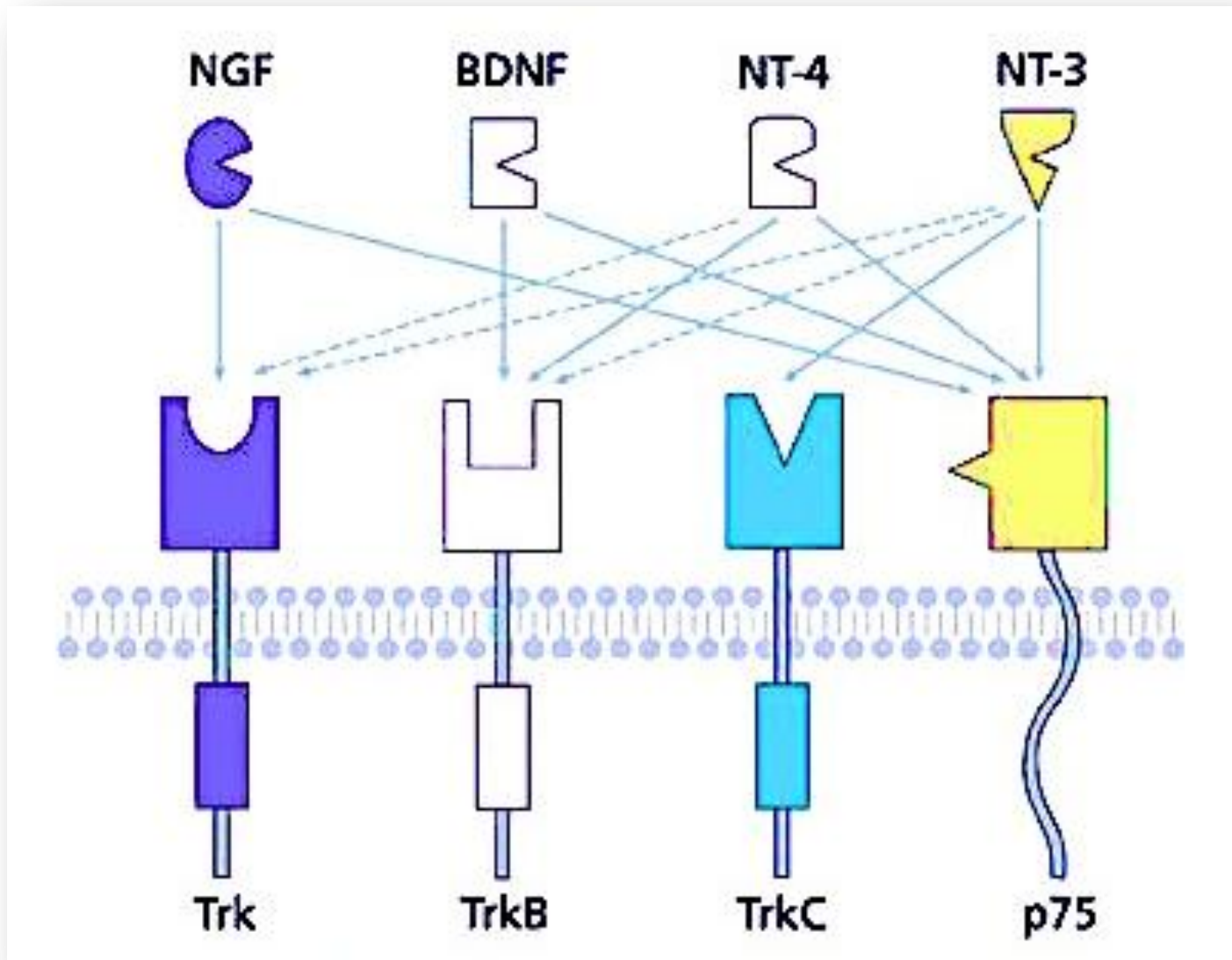
# Rita Levi-Montalcini



Nobel de Medicina em 1986  
Fator de Crescimento Neural

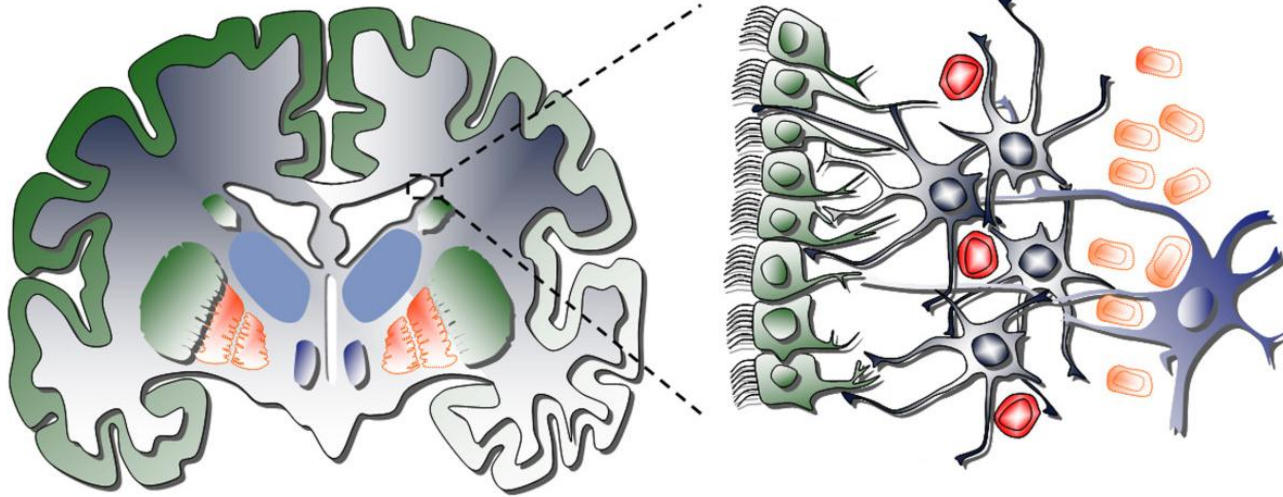


# Neurotrofinas e seus receptores

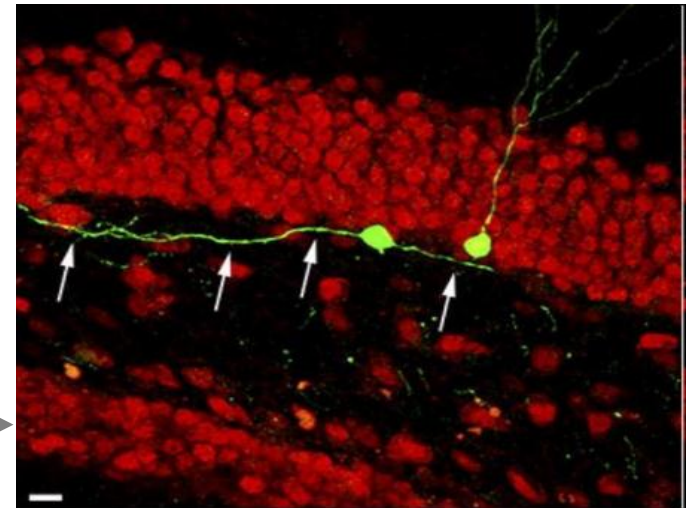
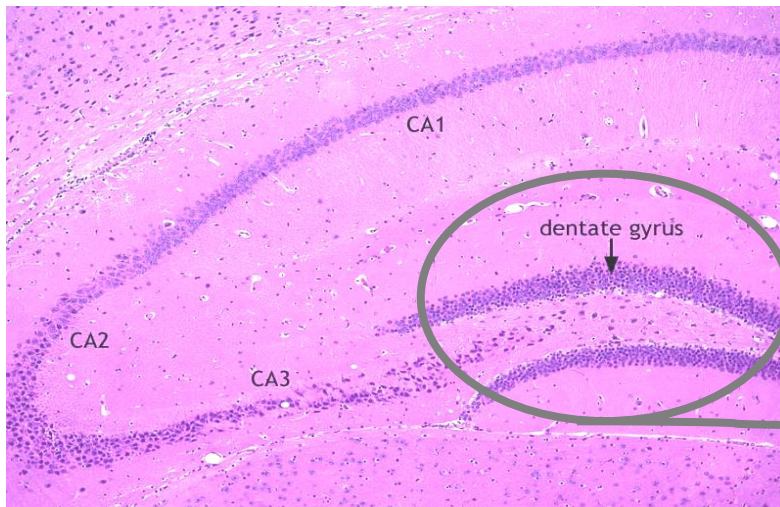


# Neurogênese no Adulto

Zona subventricular



Giro denteado do hipocampo









# Apoptose





# Insanidade Maníaco Depressiva

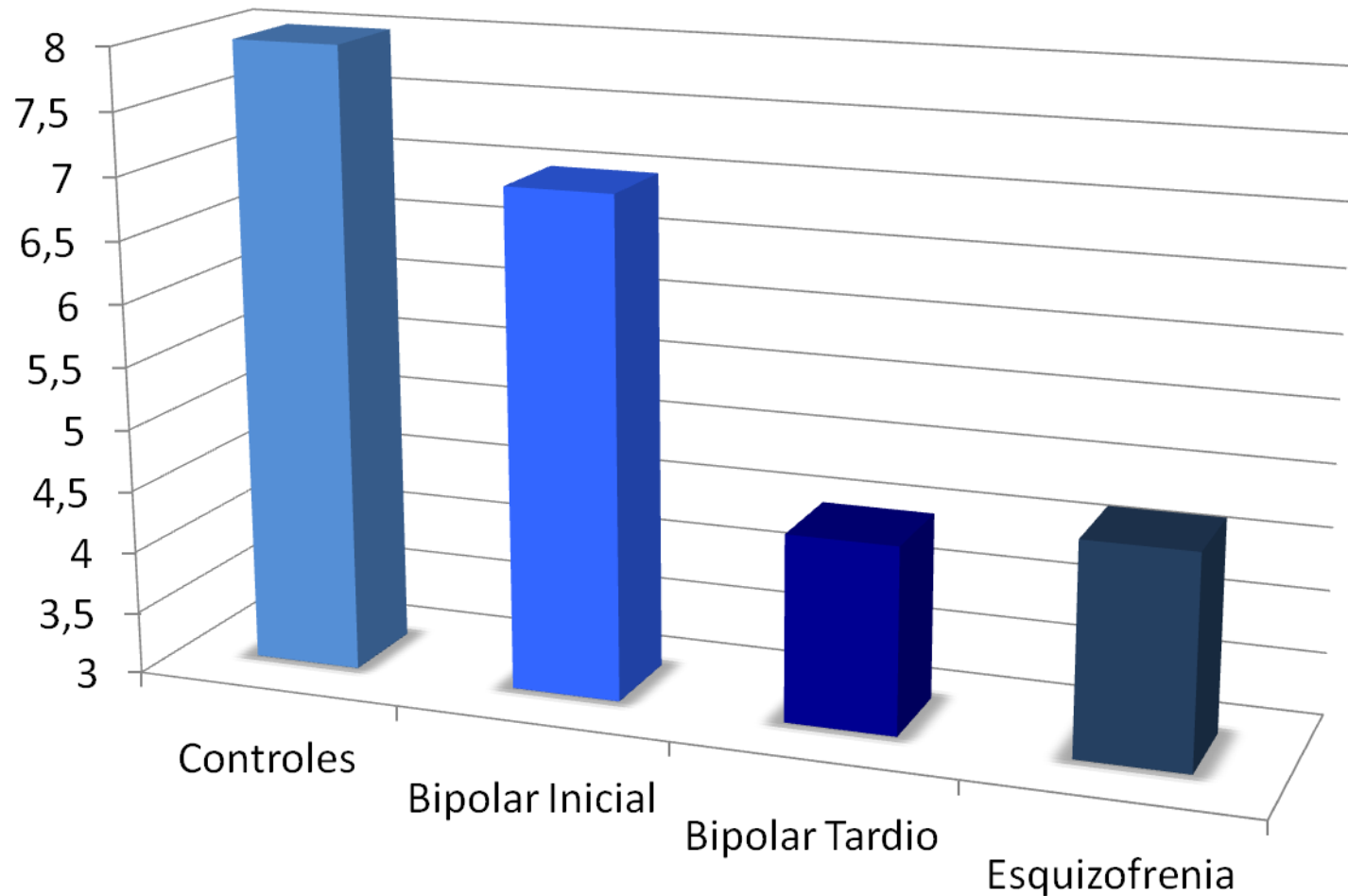


Kraepelin 1921

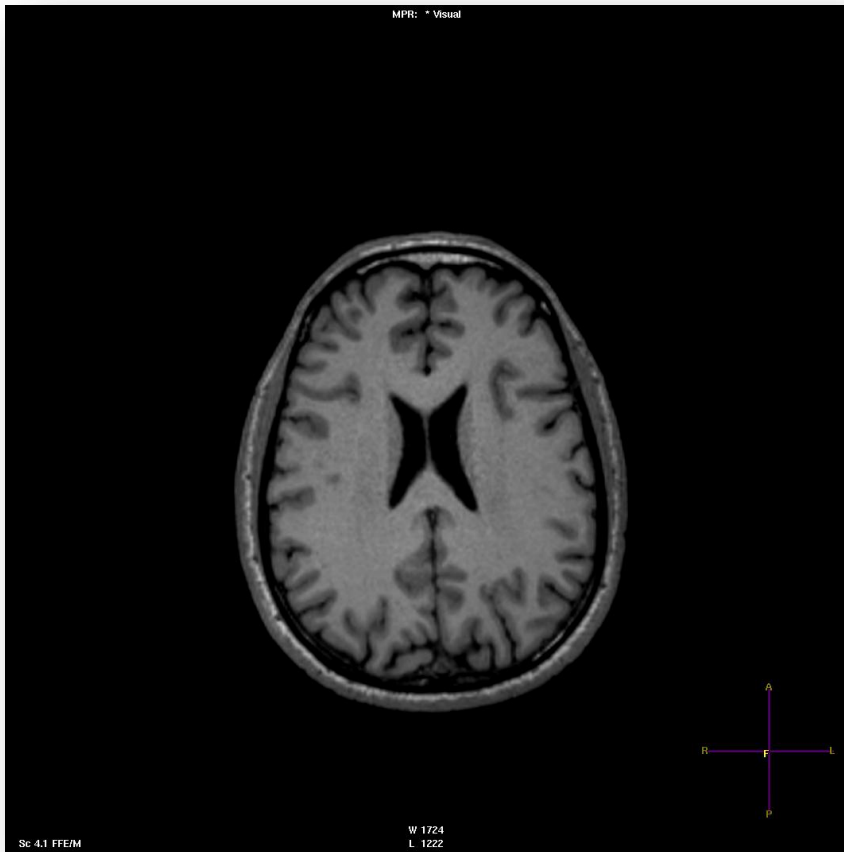


# Cognição e Progressão da Doença

Hopkins – Escore Bruto (recuperação tardia)



# Transtorno Bipolar

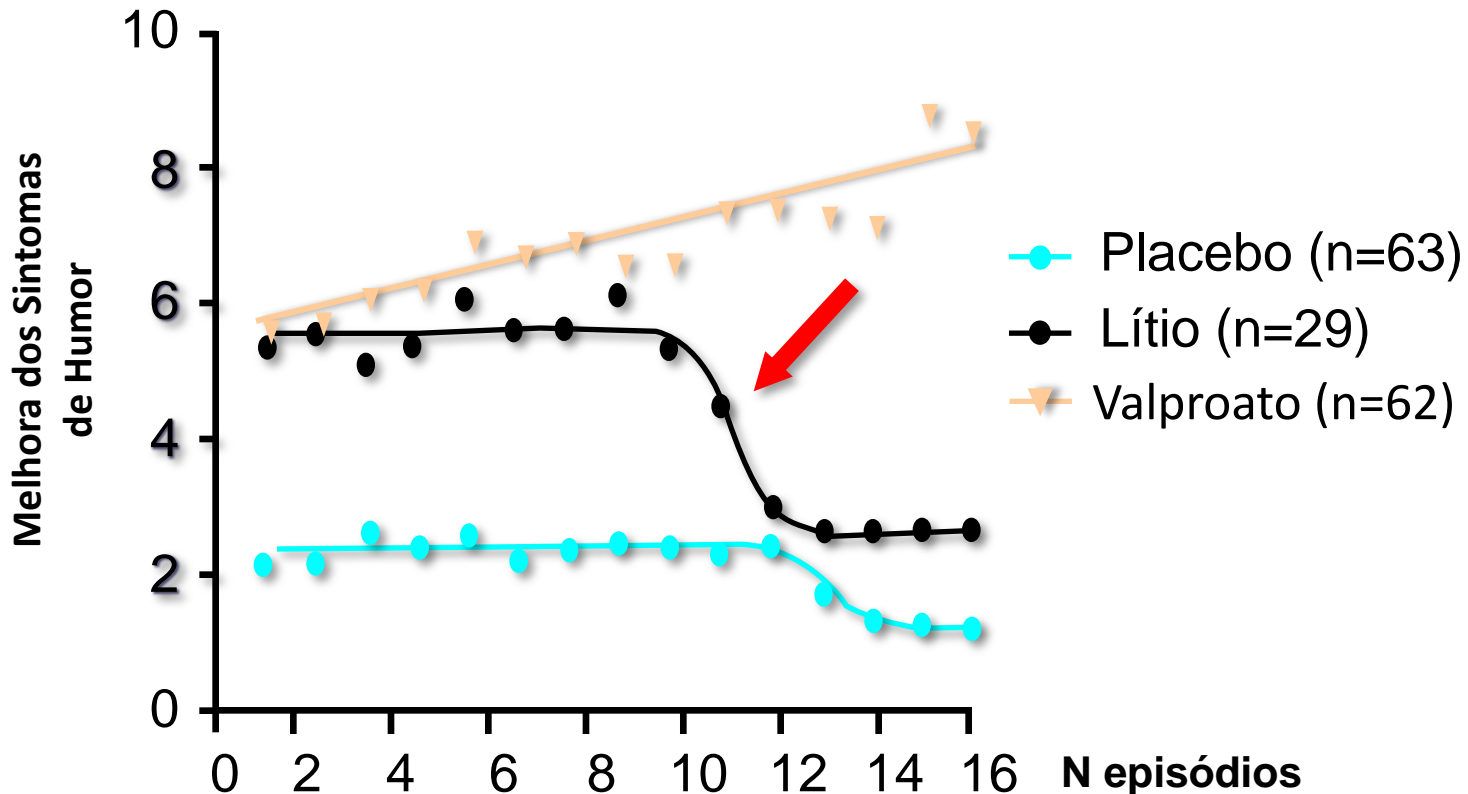


**Poucos Episódios - 53 anos**



**Múltiplos Episódios - 59 anos**

# Resposta ao Tratamento

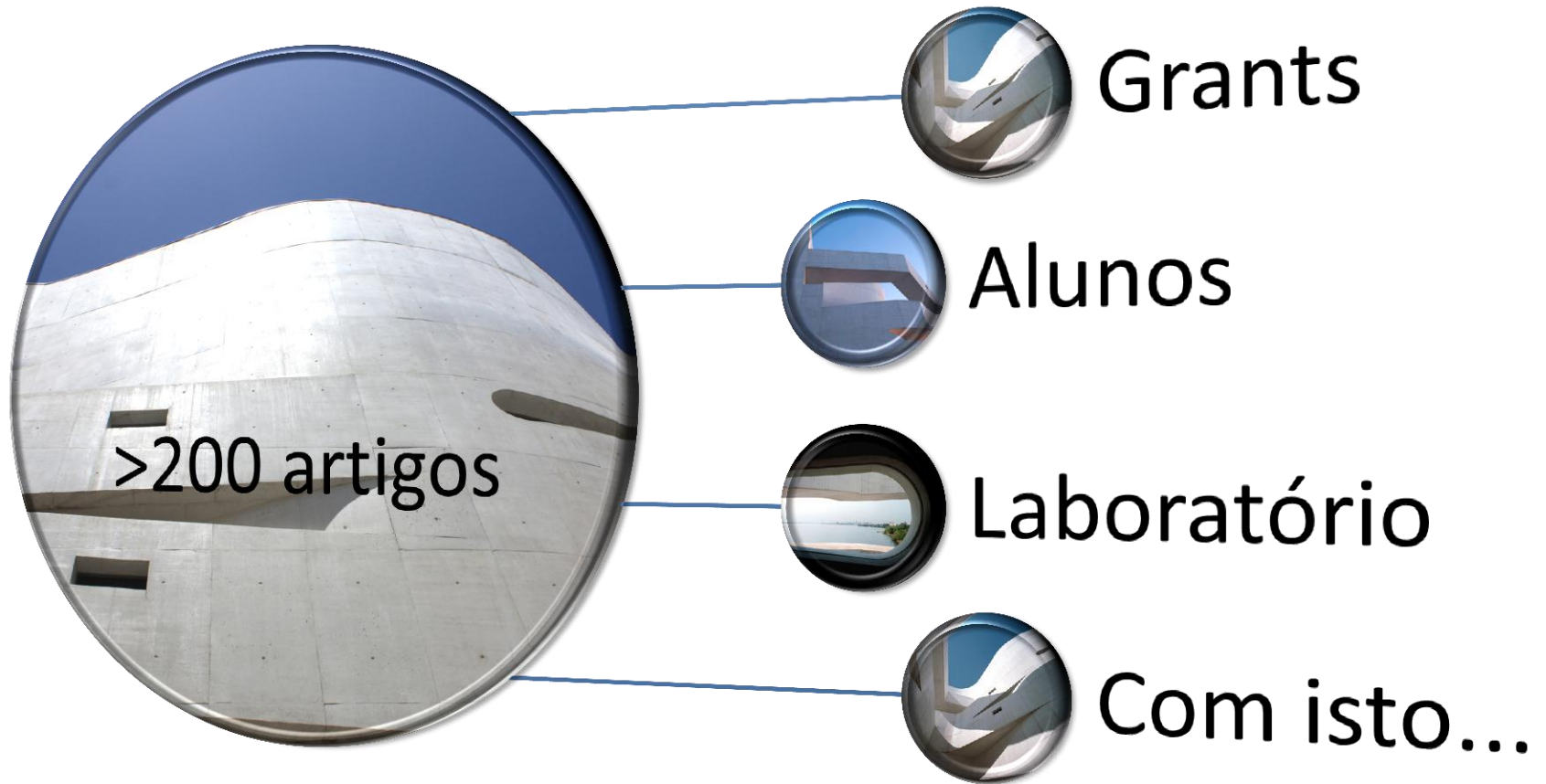


**Pacientes com múltiplos episódios apresentavam pior resposta ao tratamento, especialmente ao lítio.**

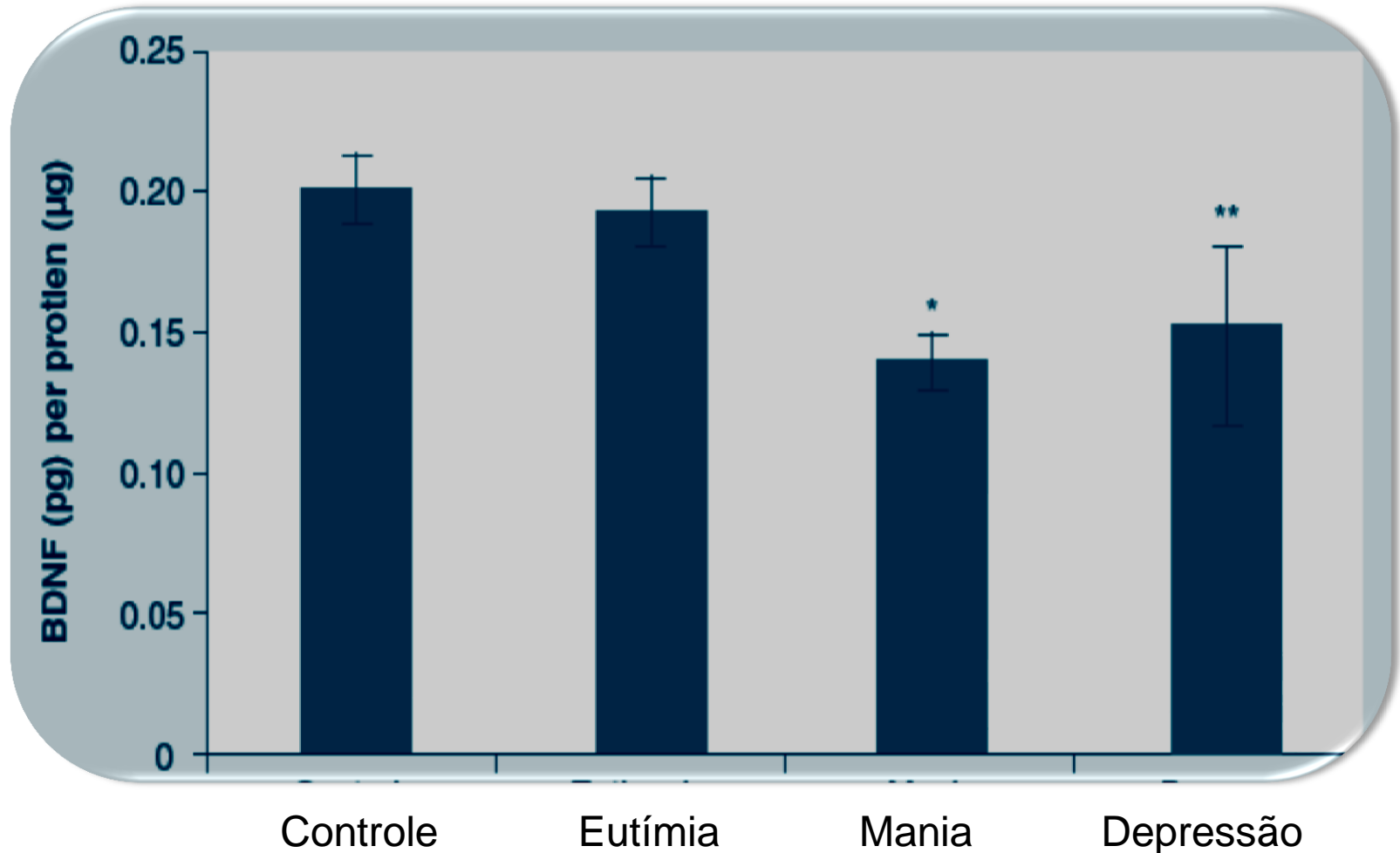




# Ampla Análise Bioquímica

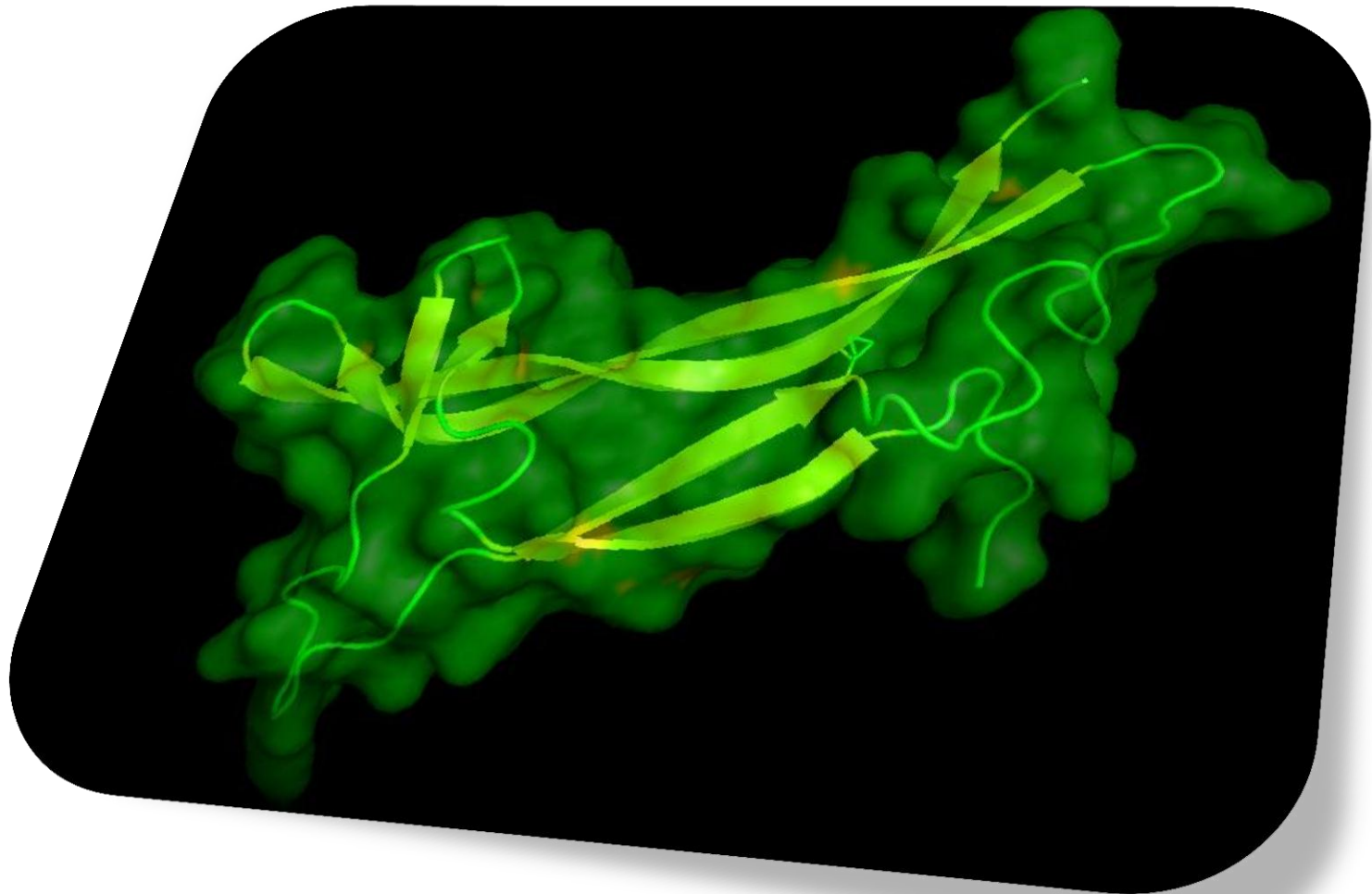


# Episódios Agudos: Níveis BDNF



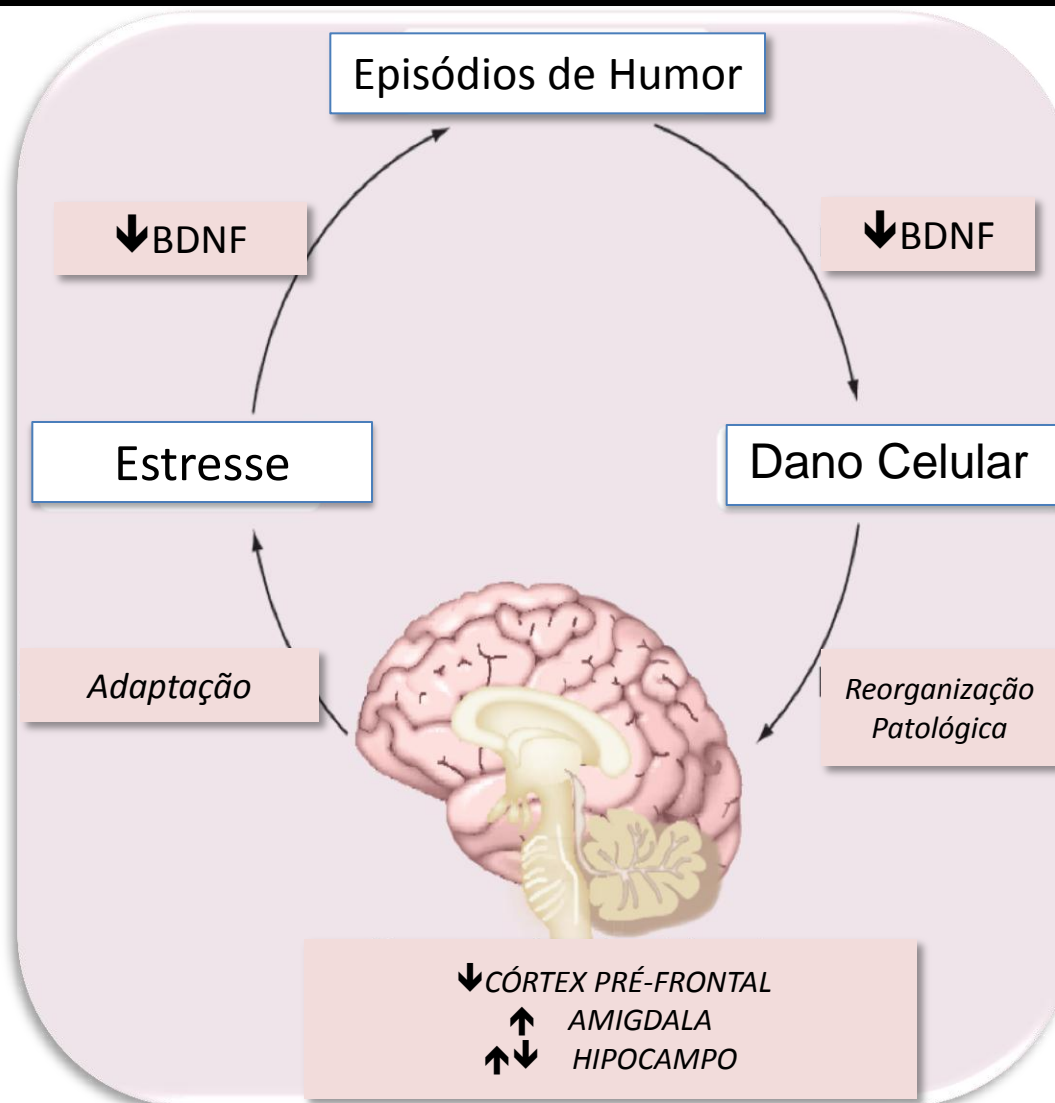


# Estrutura Molecular do BDNF



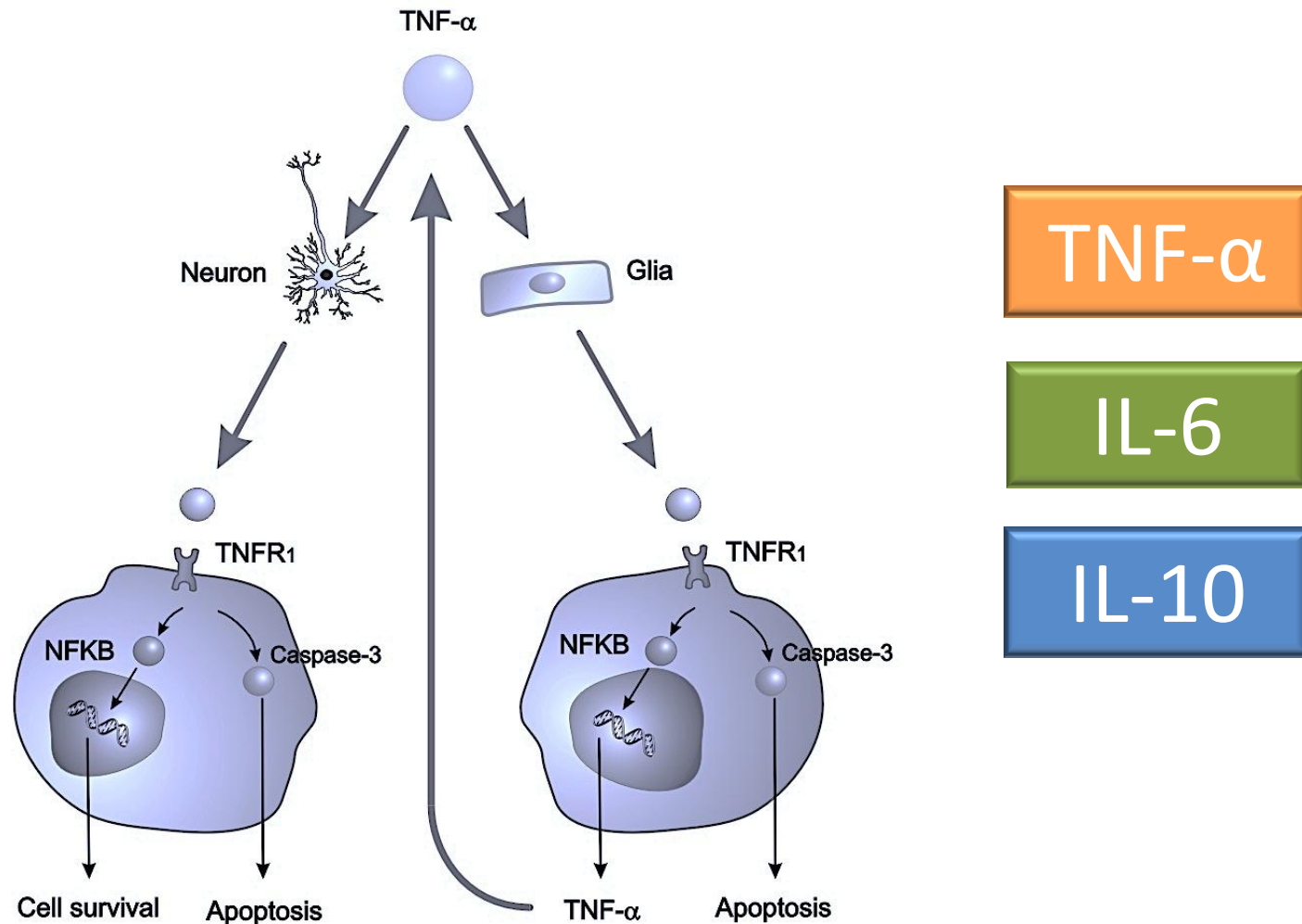
# Ciclo Neurobiológico

## Transtorno Bipolar



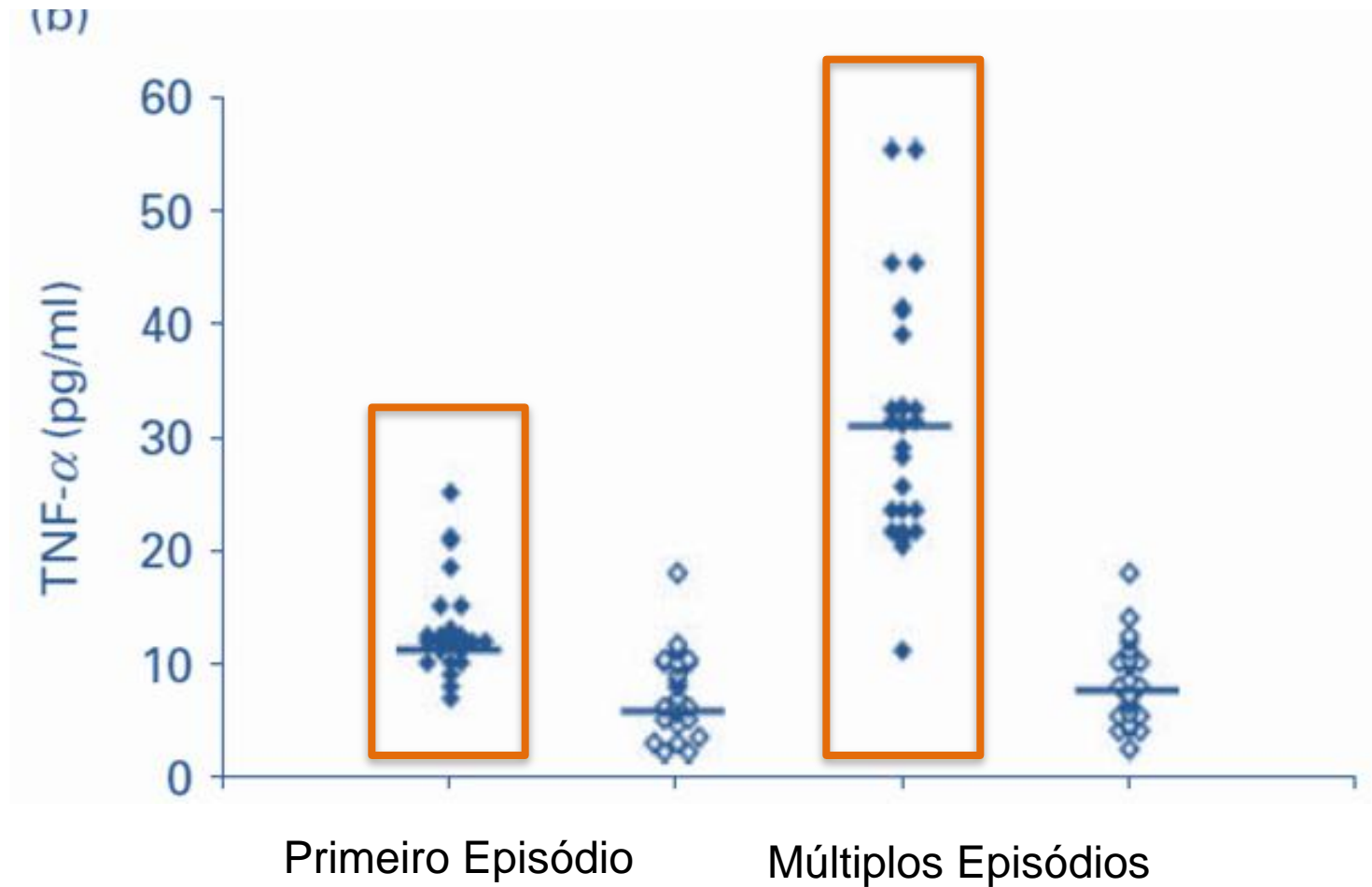


# Marcadores Inflamatórios

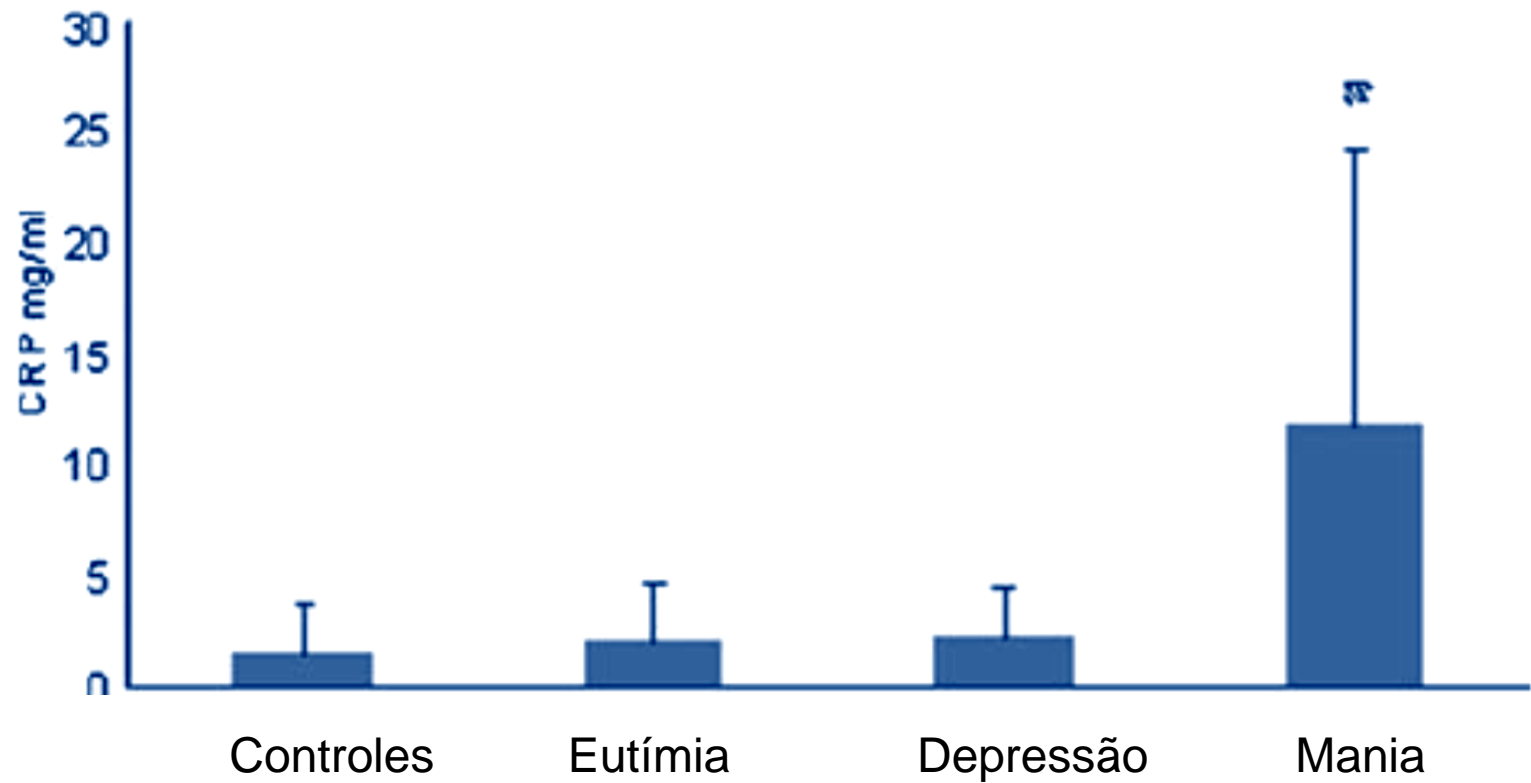




# Marcadores Inflamatórios (TNF- $\alpha$ )



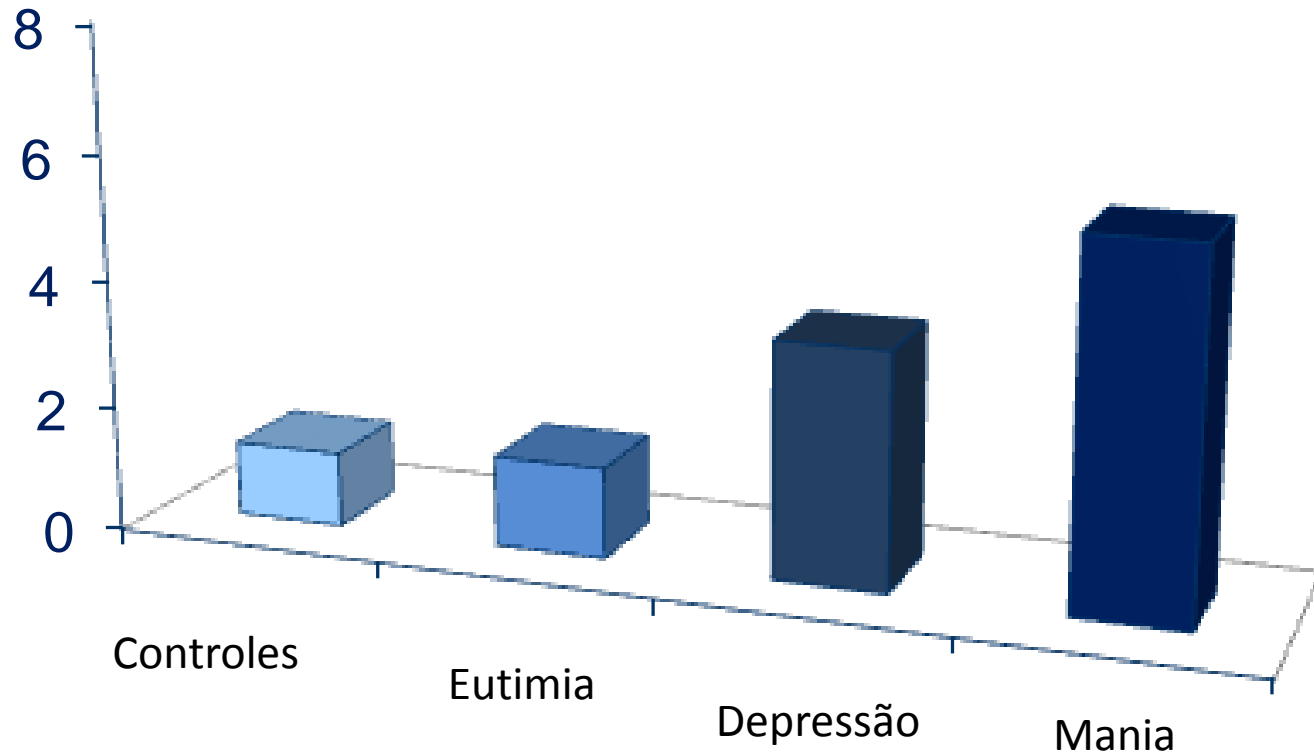
# Proteína C Reativa





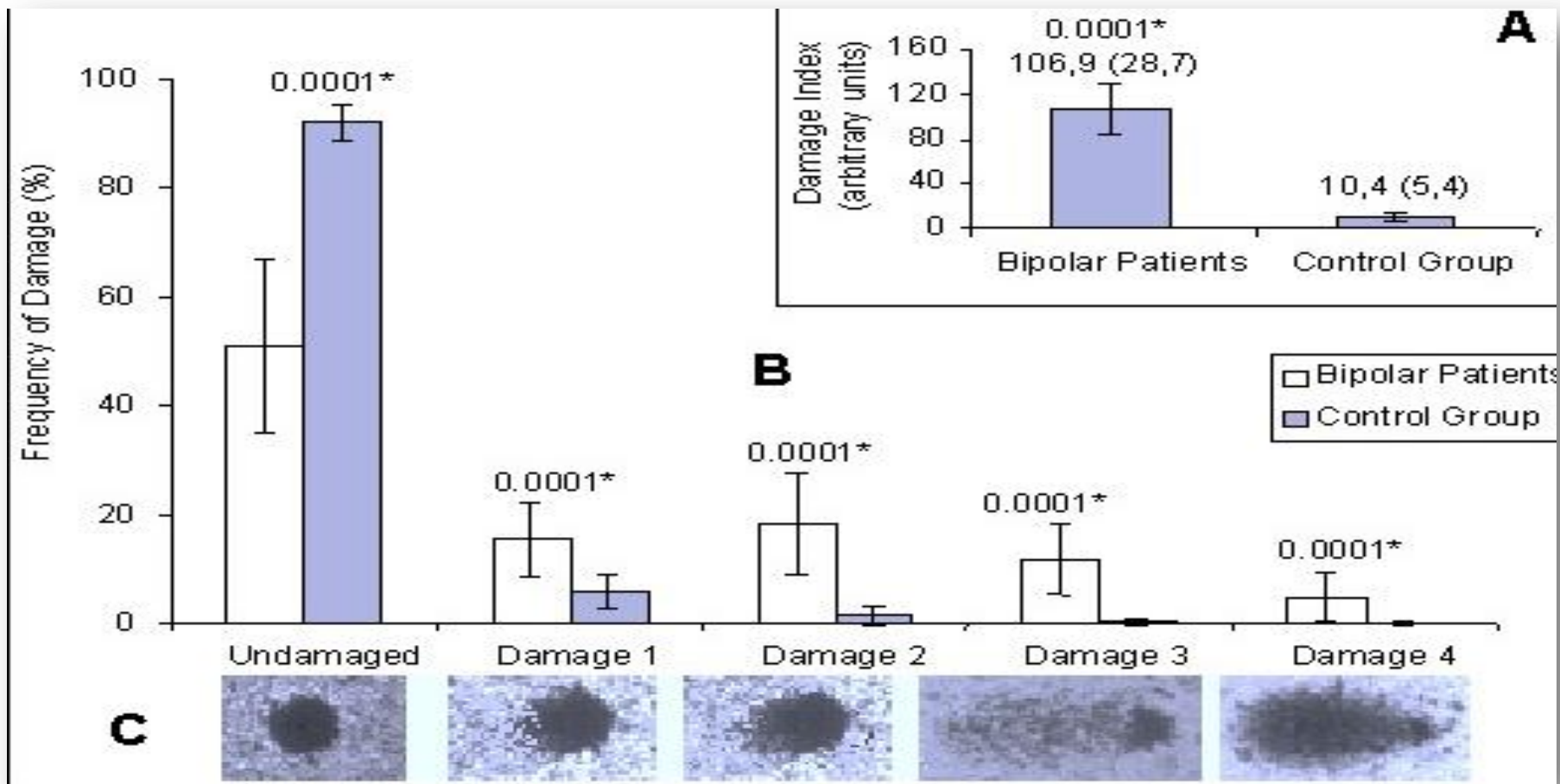
# Estresse Oxidativo

SOD/ (GPx + catalase) ratio

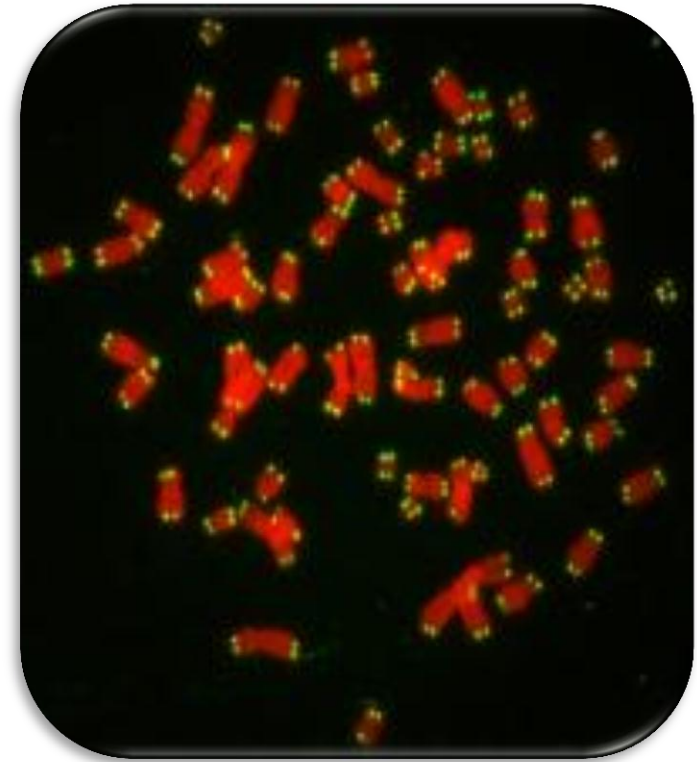
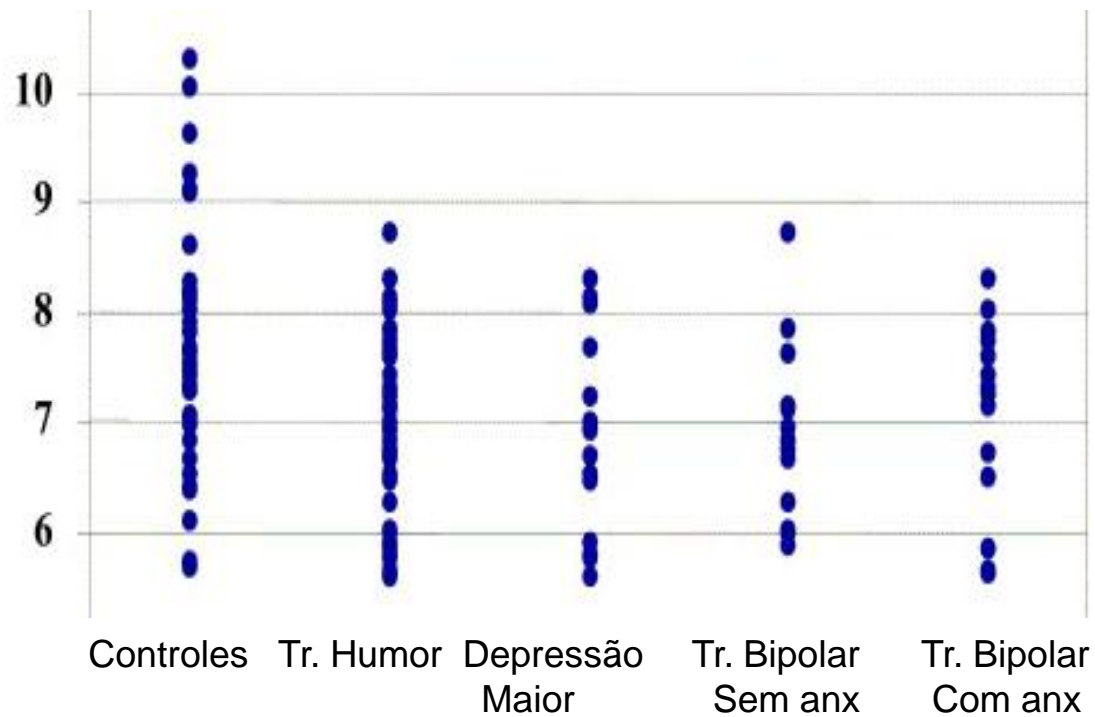




# Danos do DNA no Transtorno Bipolar

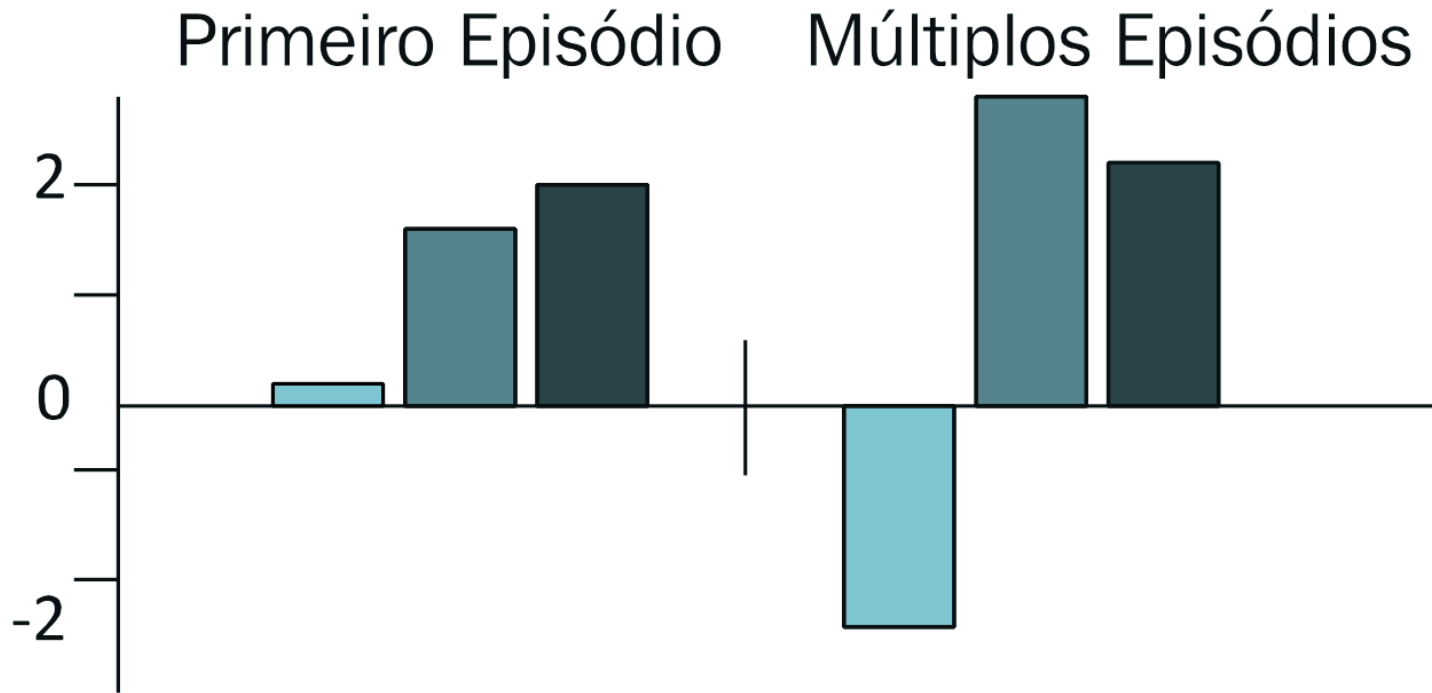


# Envelhecimento acelerado





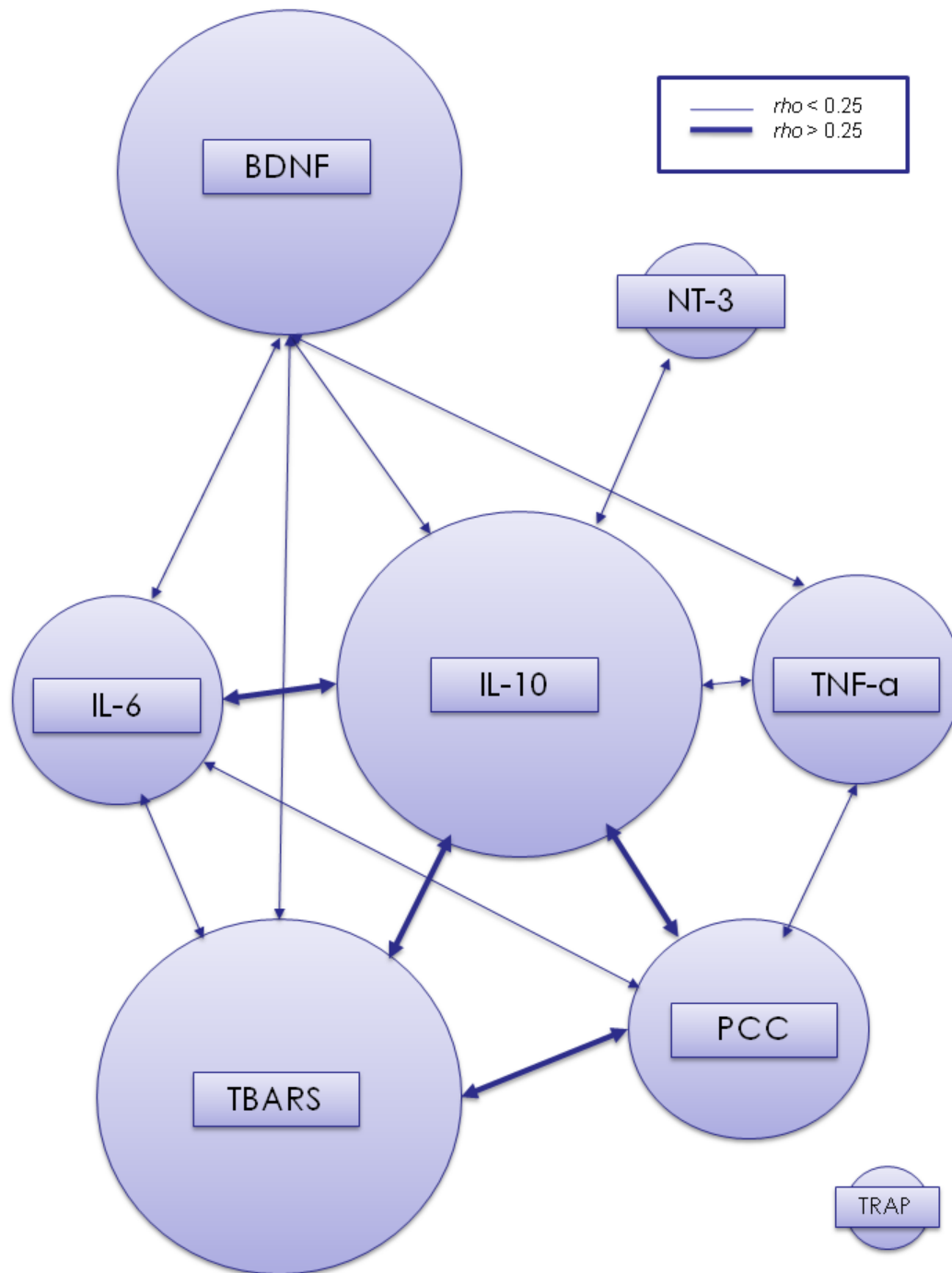
# Visão Geral



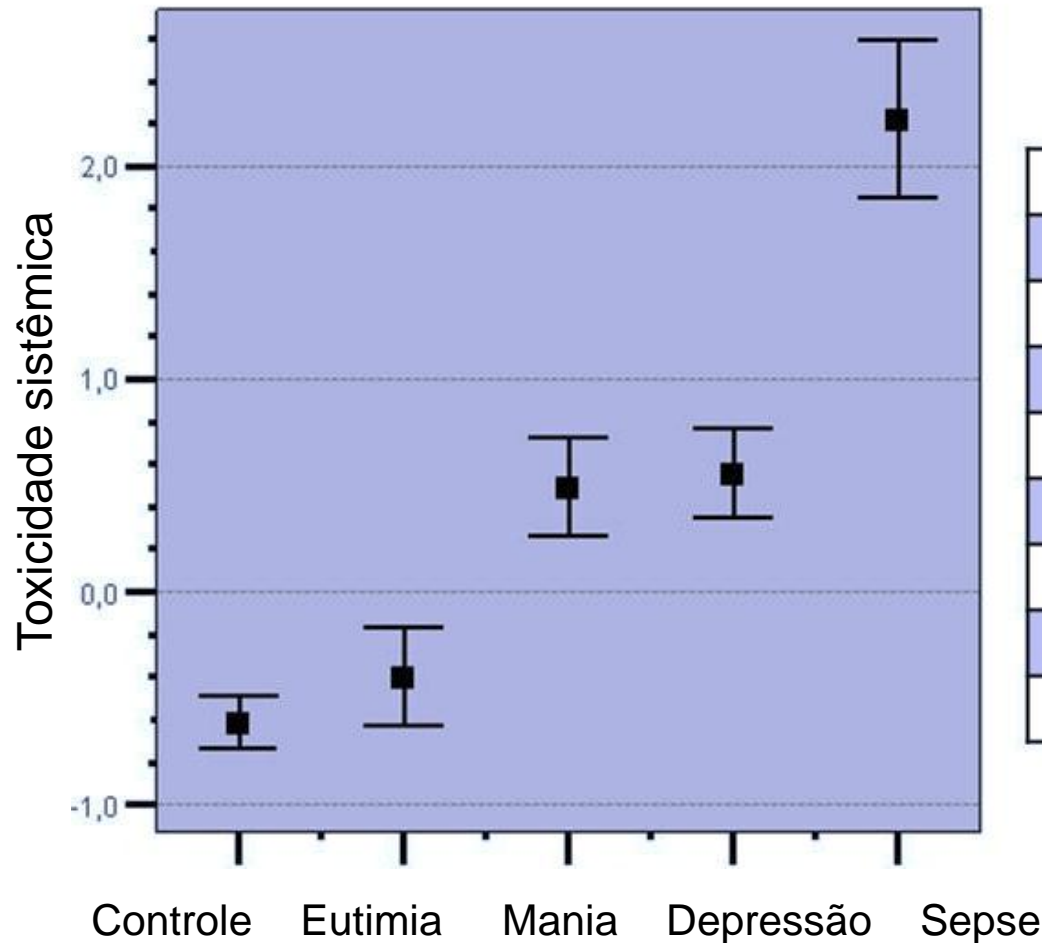
- Neuroproteção (Níveis séricos de BDNF) \*
- Inflamação (Níveis séricos de TNF- $\alpha$ ) \*
- Estresse Oxidativo (Níveis de 3-Nitrotirosina) \*





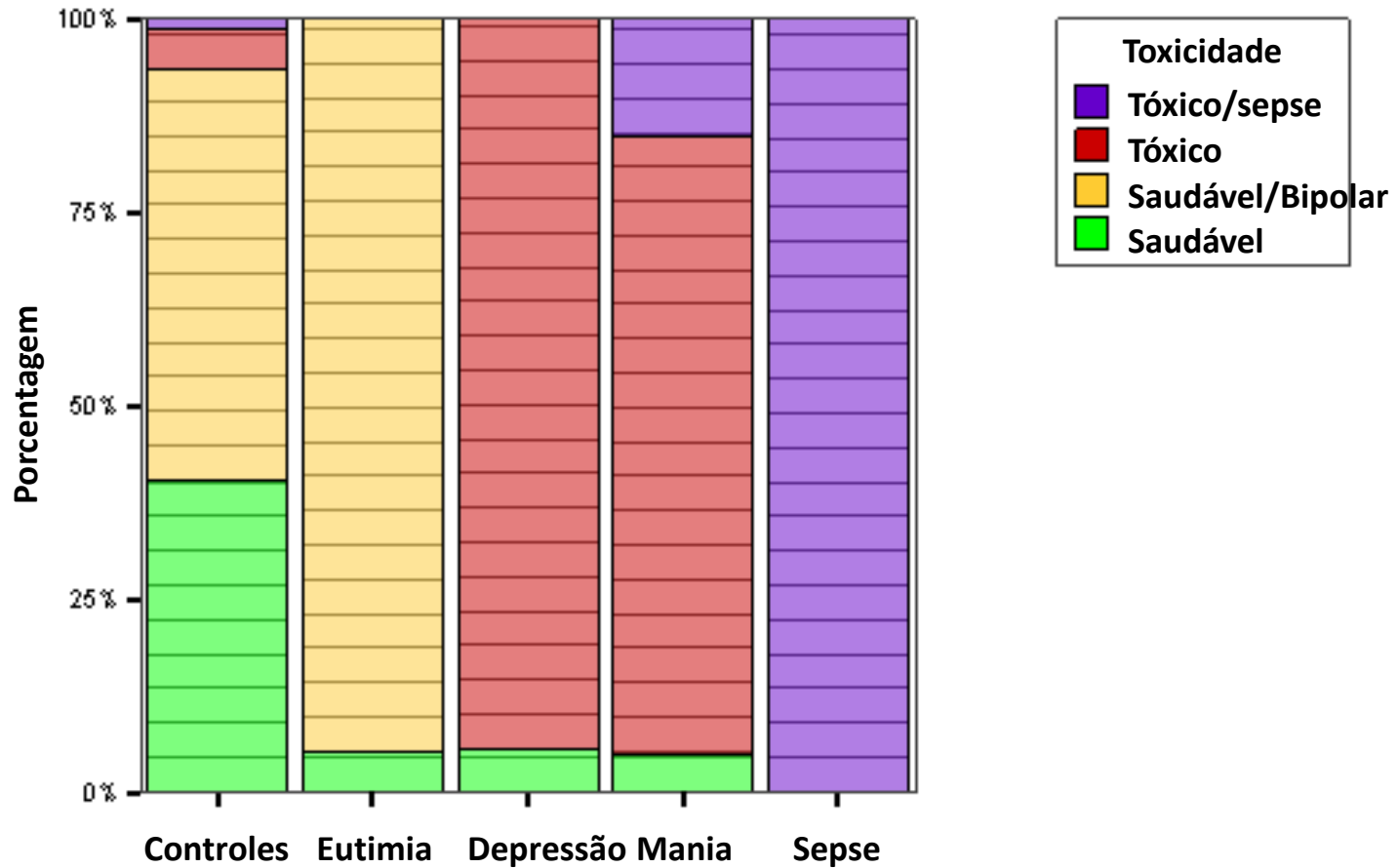


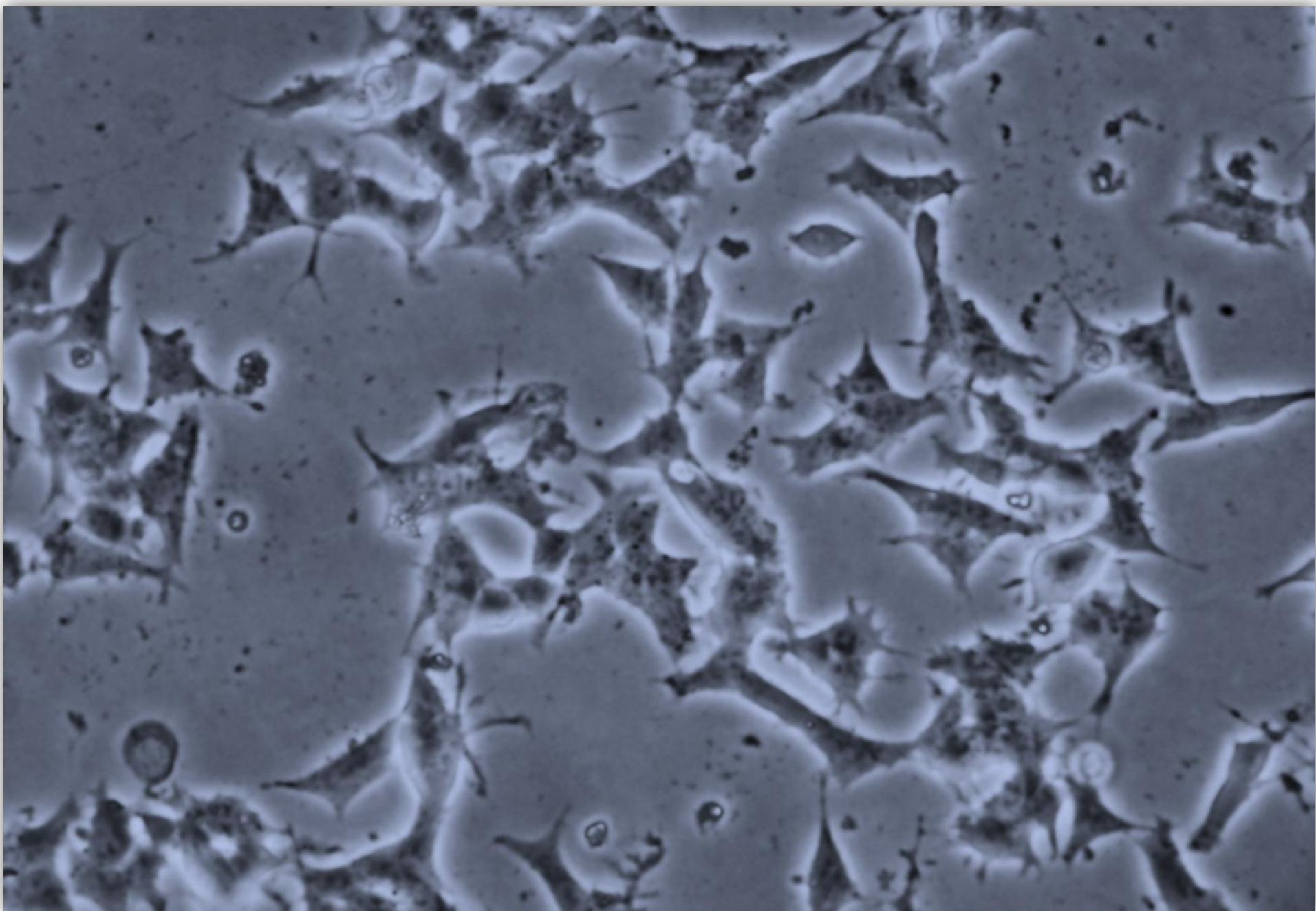
# Toxicidade Sistêmica



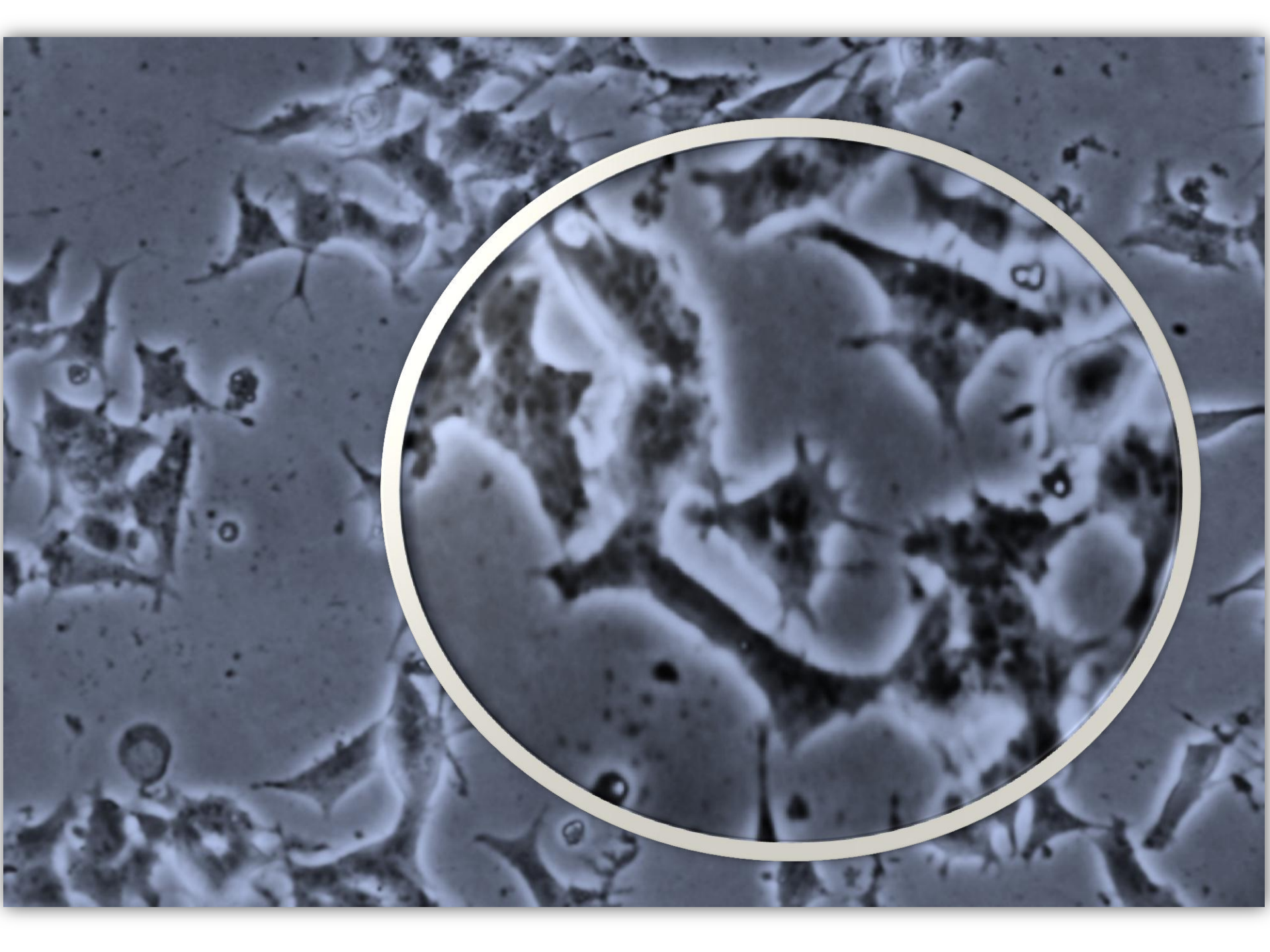
PCA weights	
TBARS	0.78
IL-10	0.66
PCC	0.67
IL-6	0.50
BDNF	-0.52
TNF $\alpha$	0.50
TRAP	-0.22
NT-3	0.10

# Toxicidade Sistêmica









# De volta a Hipócrates?





# Bruce McEwen

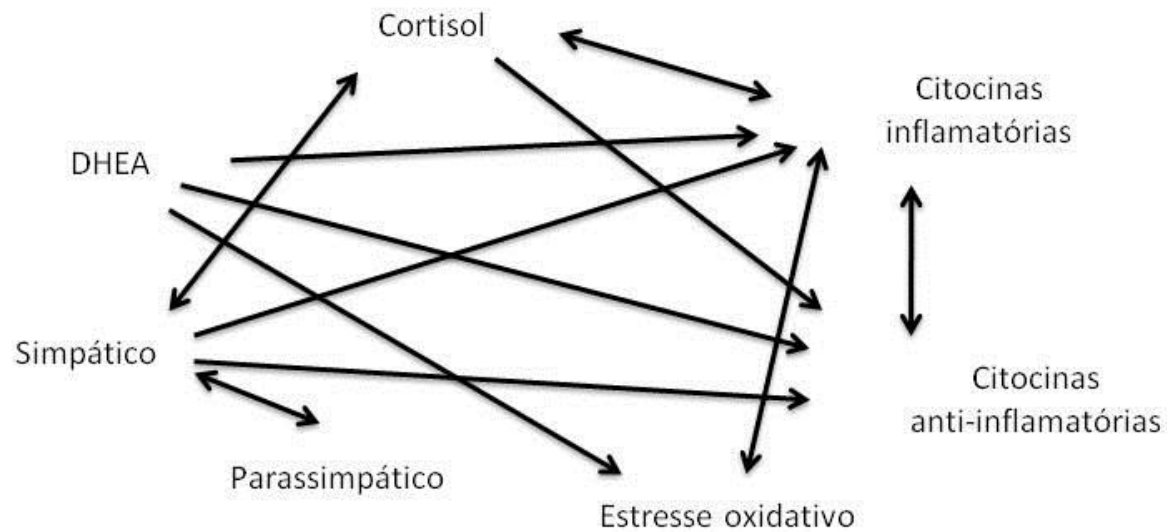




# Allostase

Sistema nervoso central  
(cognição, sintomas)

Metabolismo  
(diabetes, resistência à  
insulina, obesidade)

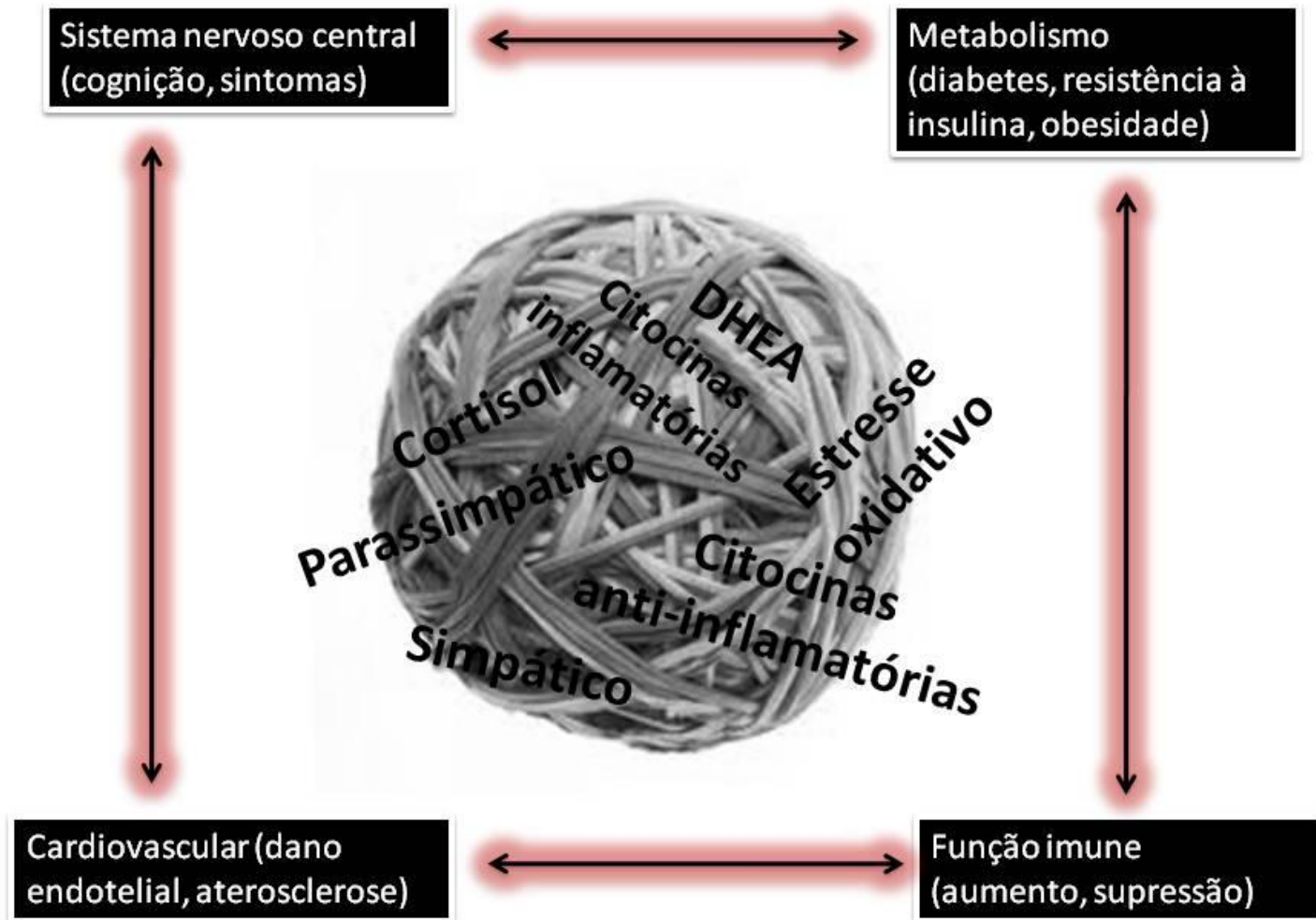


Cardiovascular (dano  
endotelial, aterosclerose)

Função imune  
(aumento, supressão)

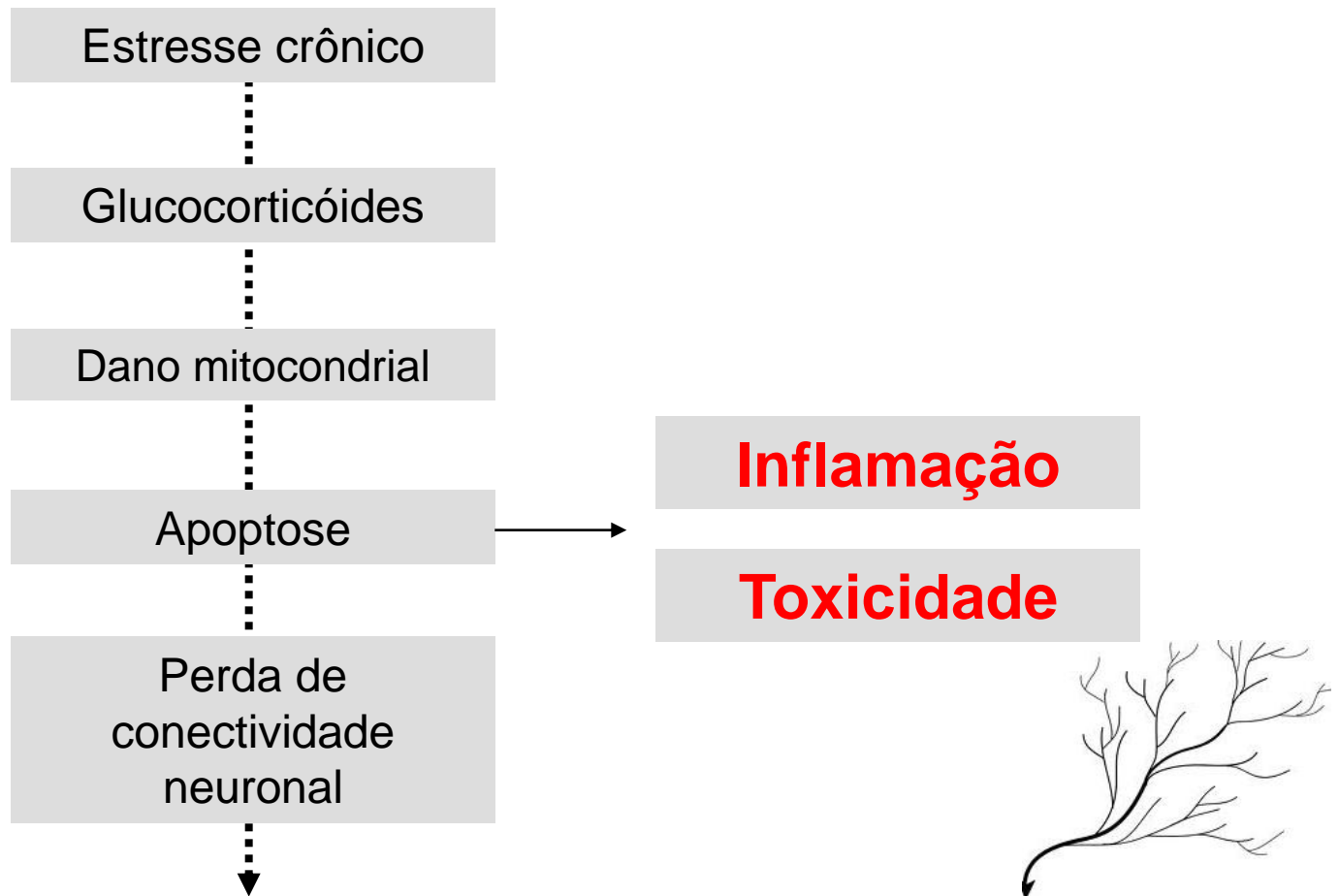


# Alostase



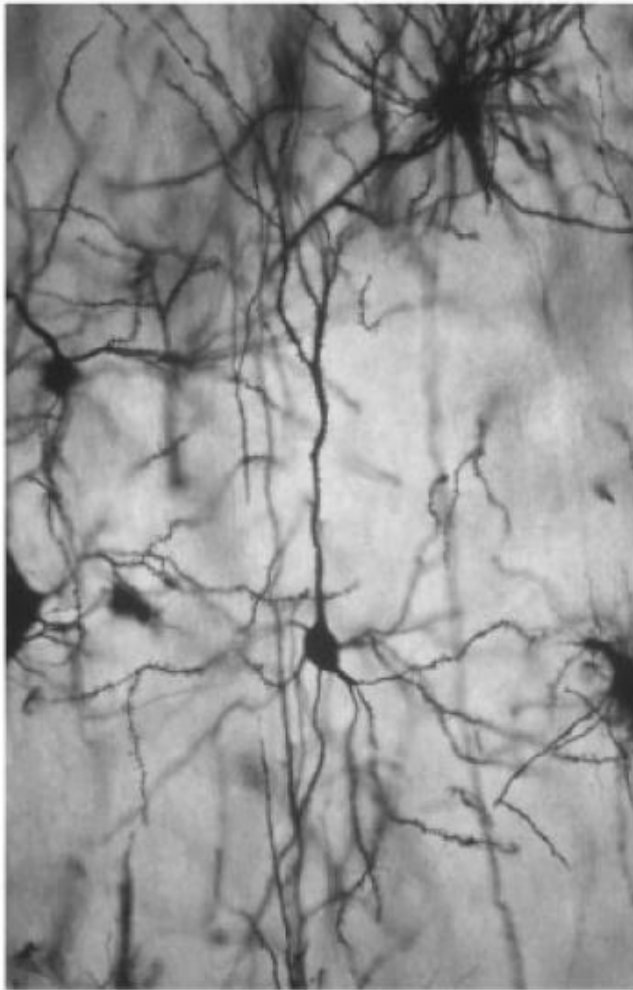
# Toxicidade e Estresse Crônico

Como os episódios de humor podem levar a **alterações sistêmicas**?

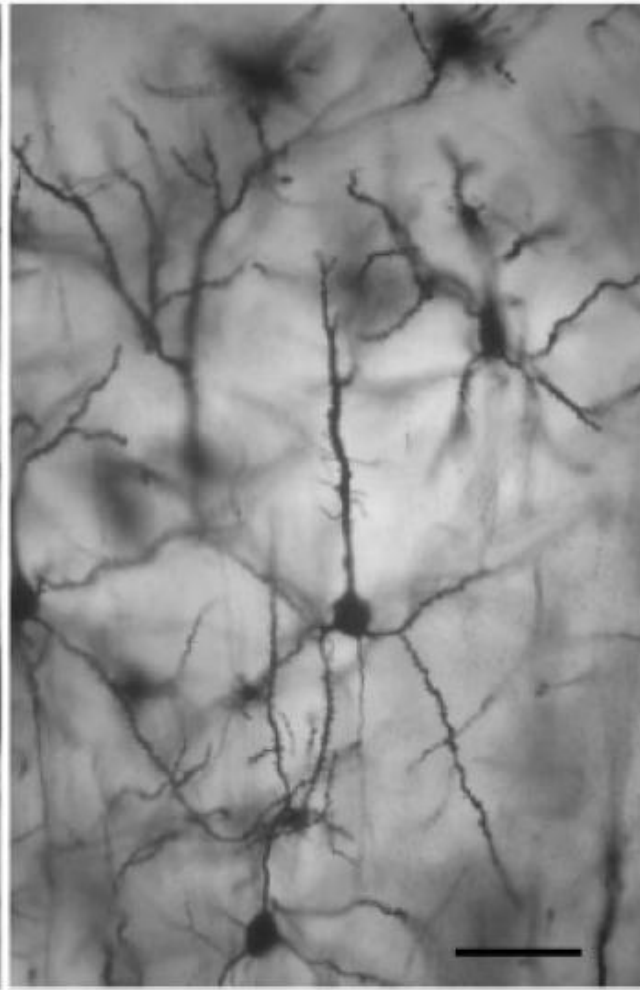


# Estresse Crônico e Córtex Pré-frontal em Ratos

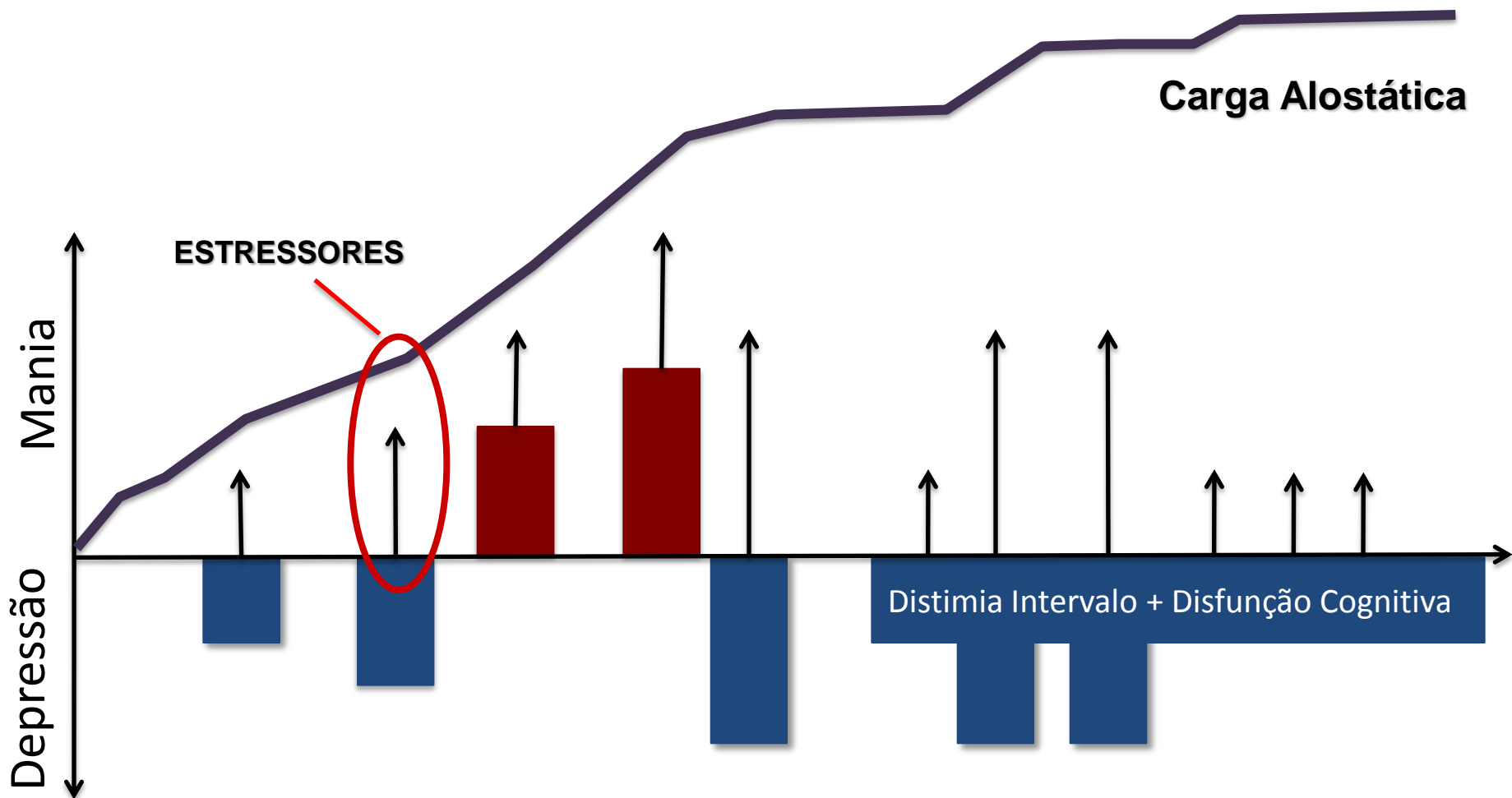
Controle



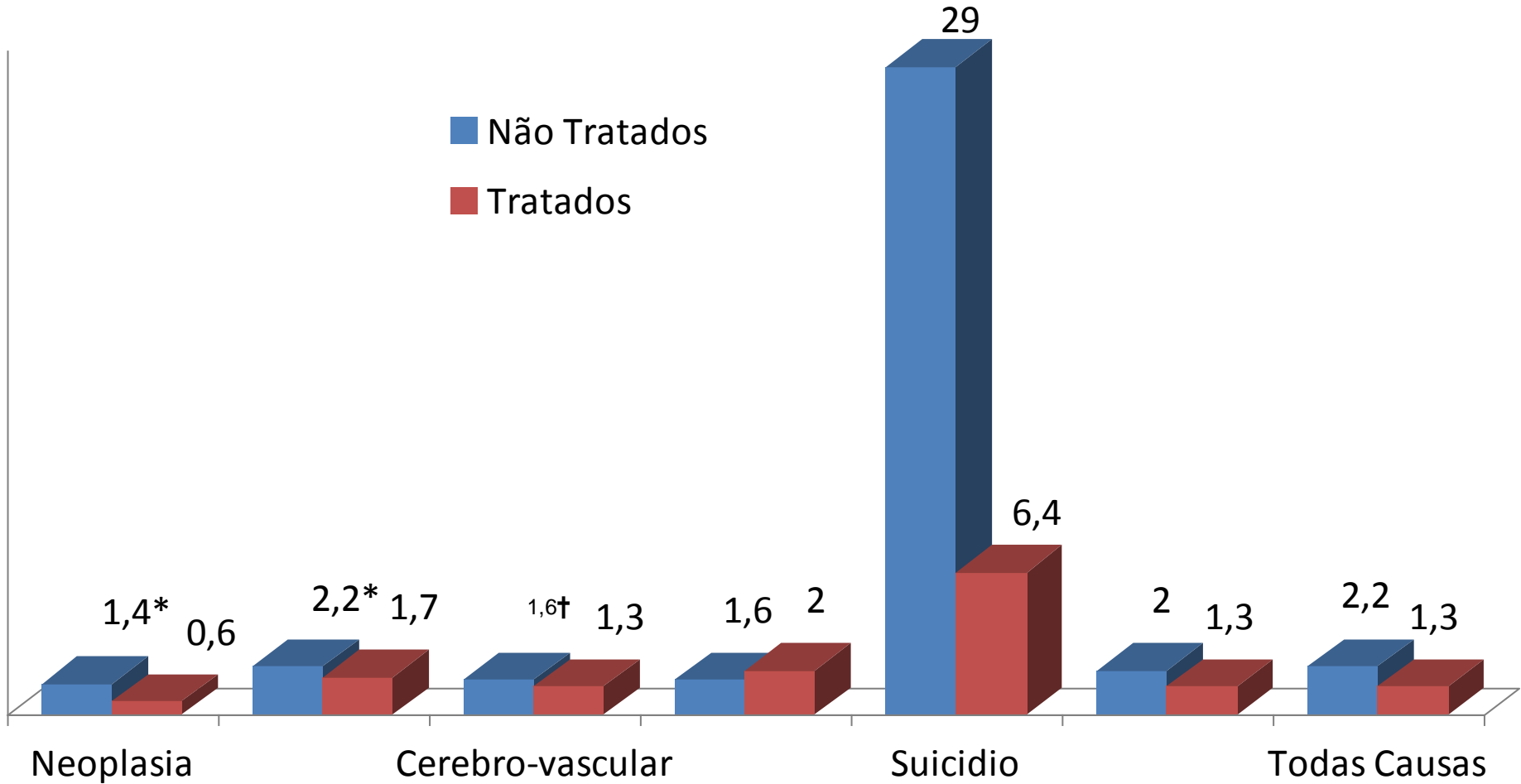
Estressado



# Progressão da Doença – Carga Alostática

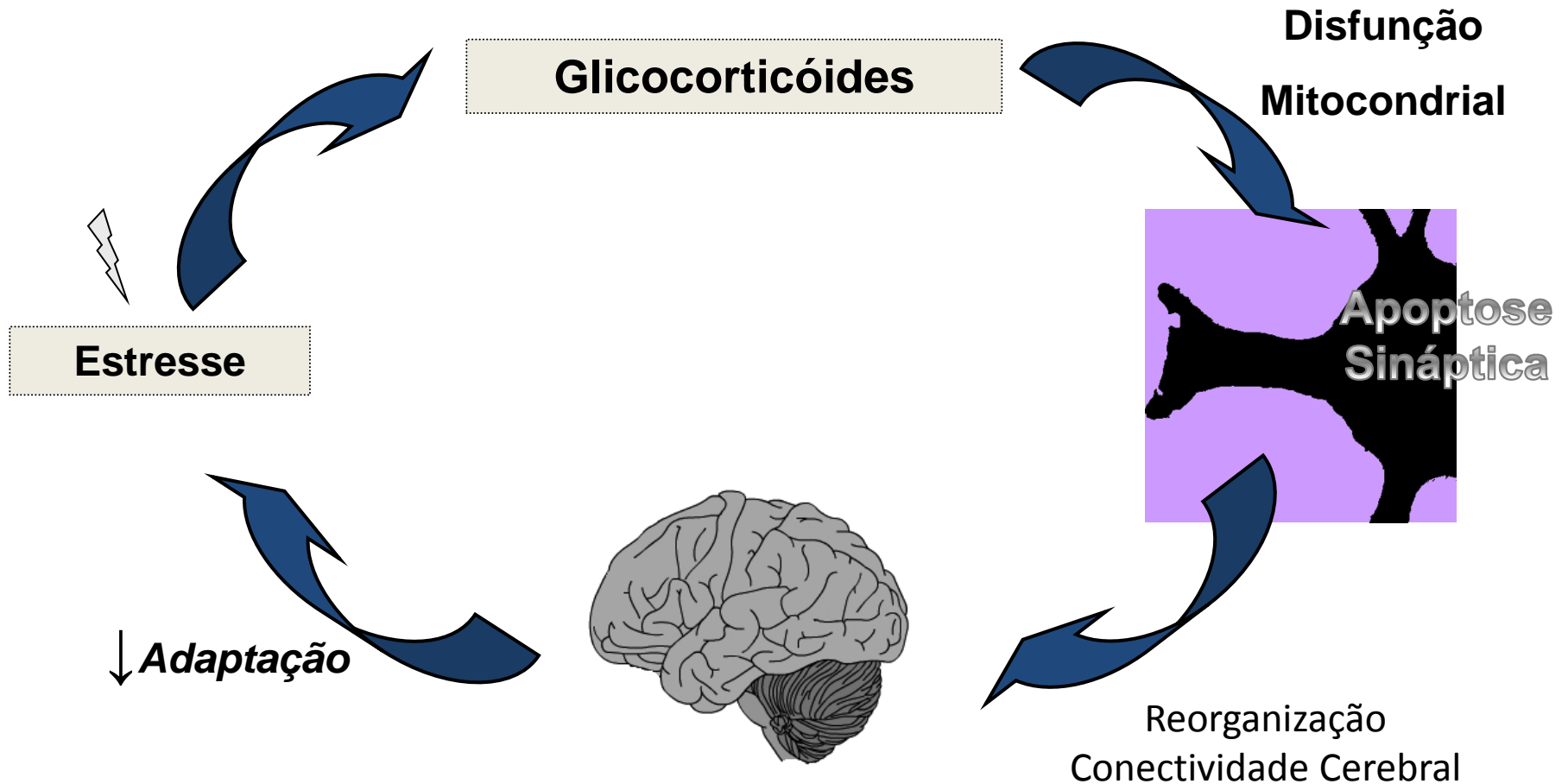


# Mortalidade

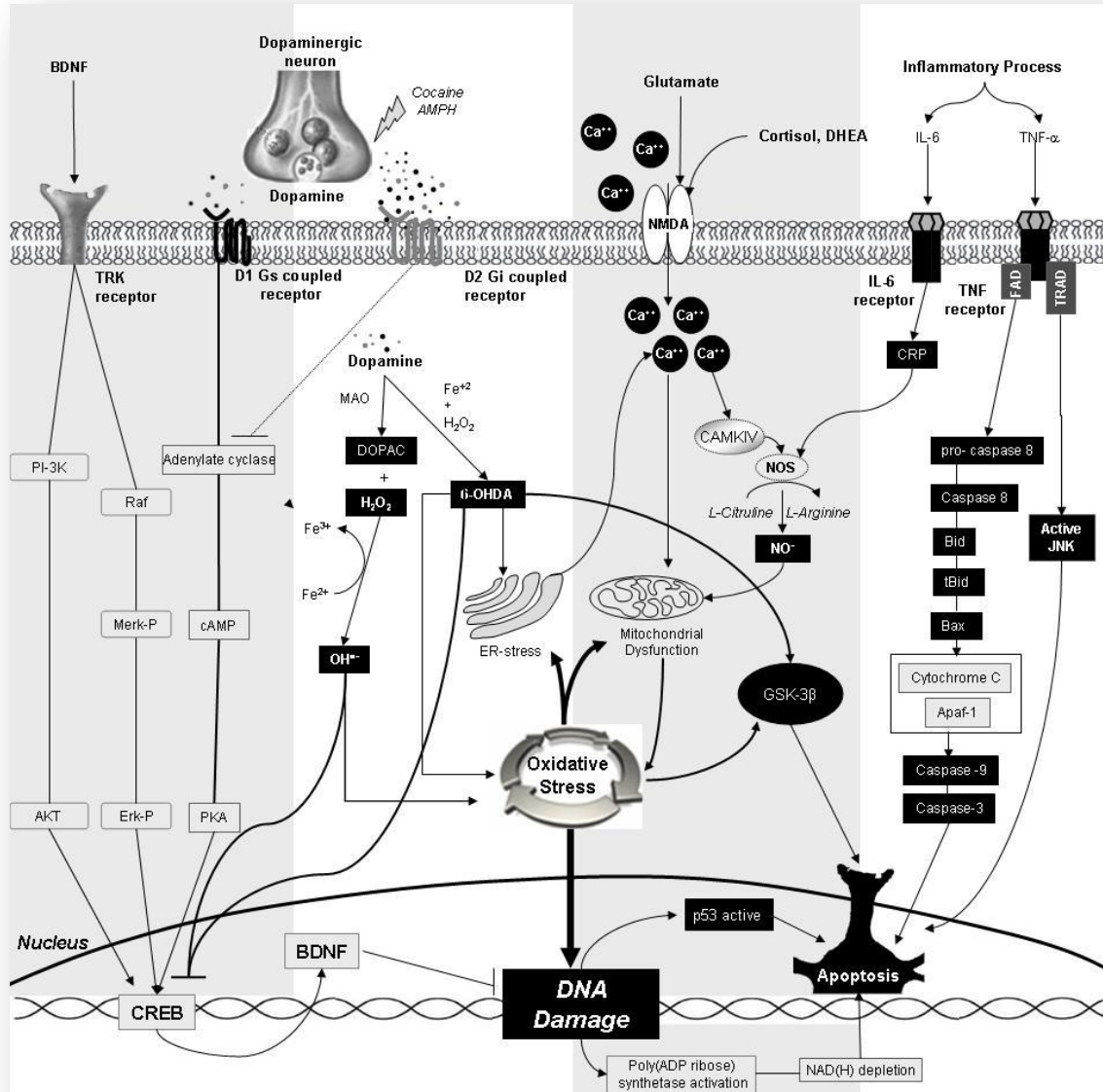




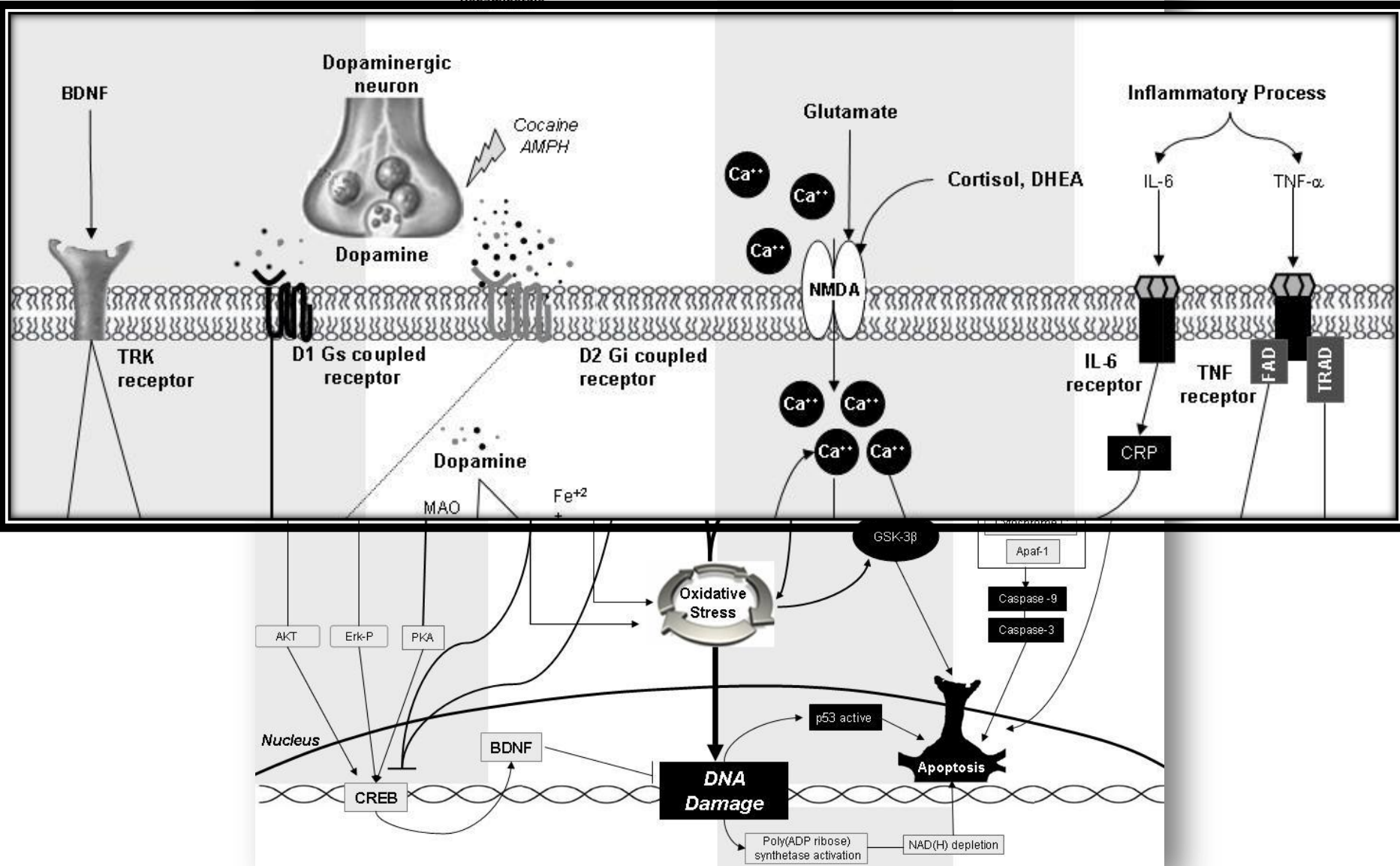
# Reorganização Conectividade Cerebral



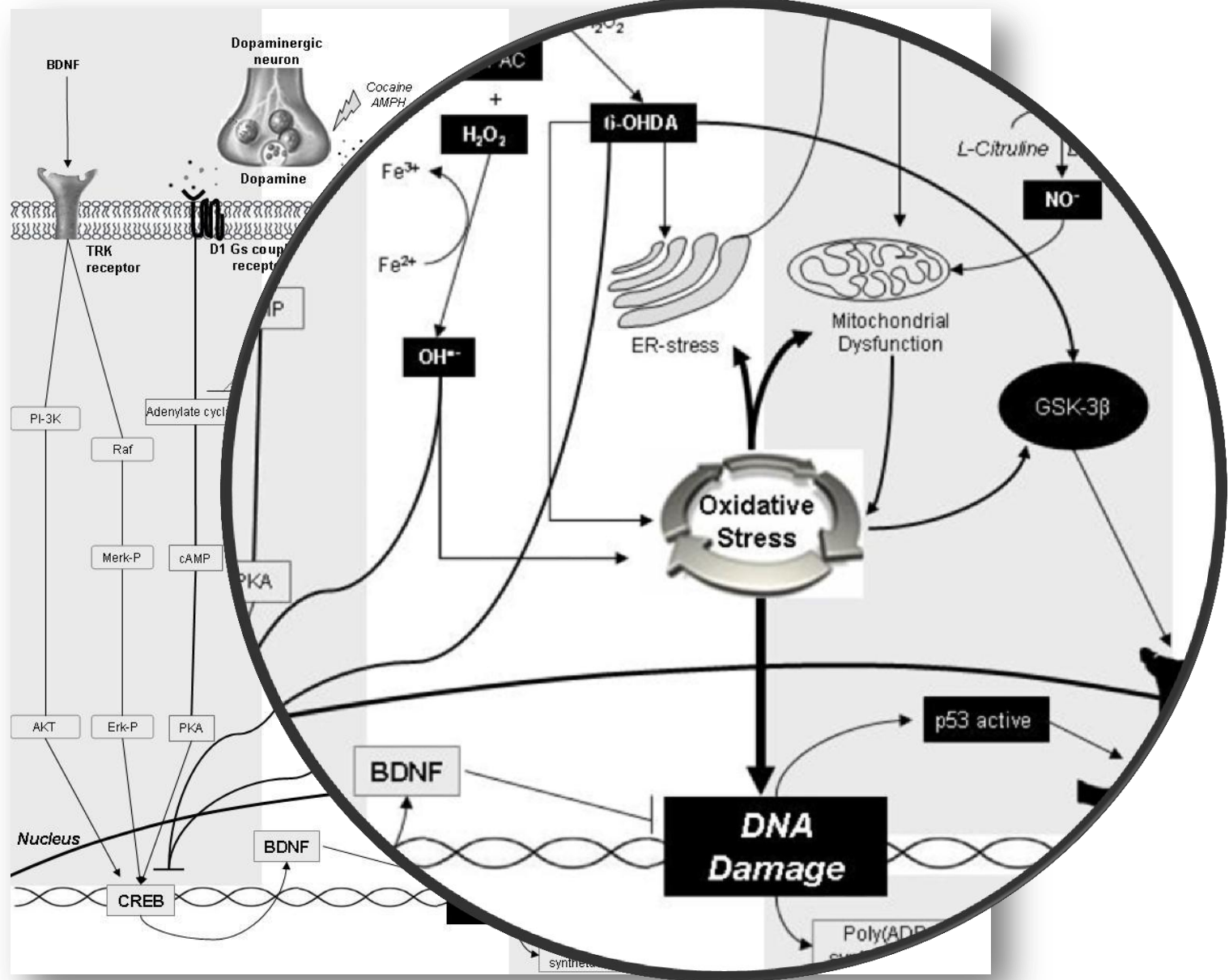
# Os caminhos da neuroprogressão



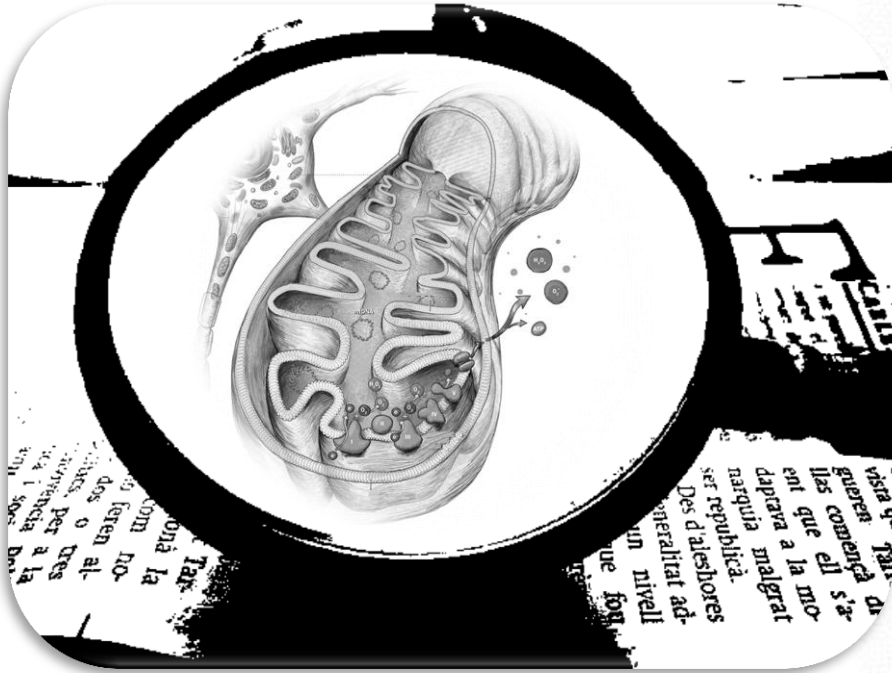
# Os caminhos da neuroprogressão



# Os caminhos da neuroprogressão

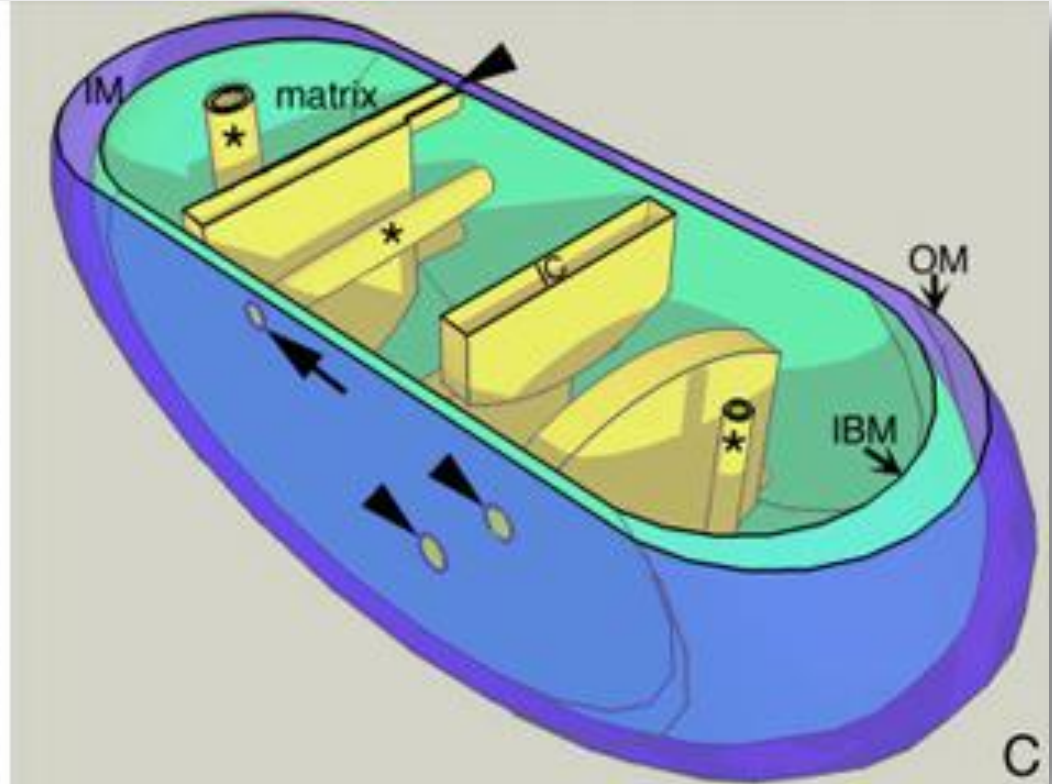
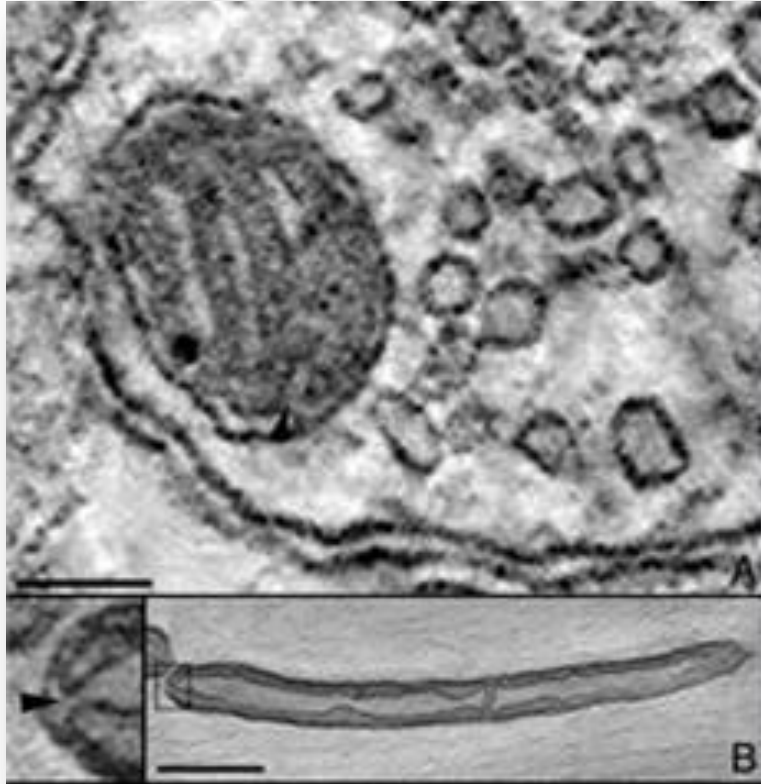


# Suspeito





# Poros Mitocondriais e Apoptose



# Glicocorticóides e a Mitocôndria

Exposição crônica ou dose alta

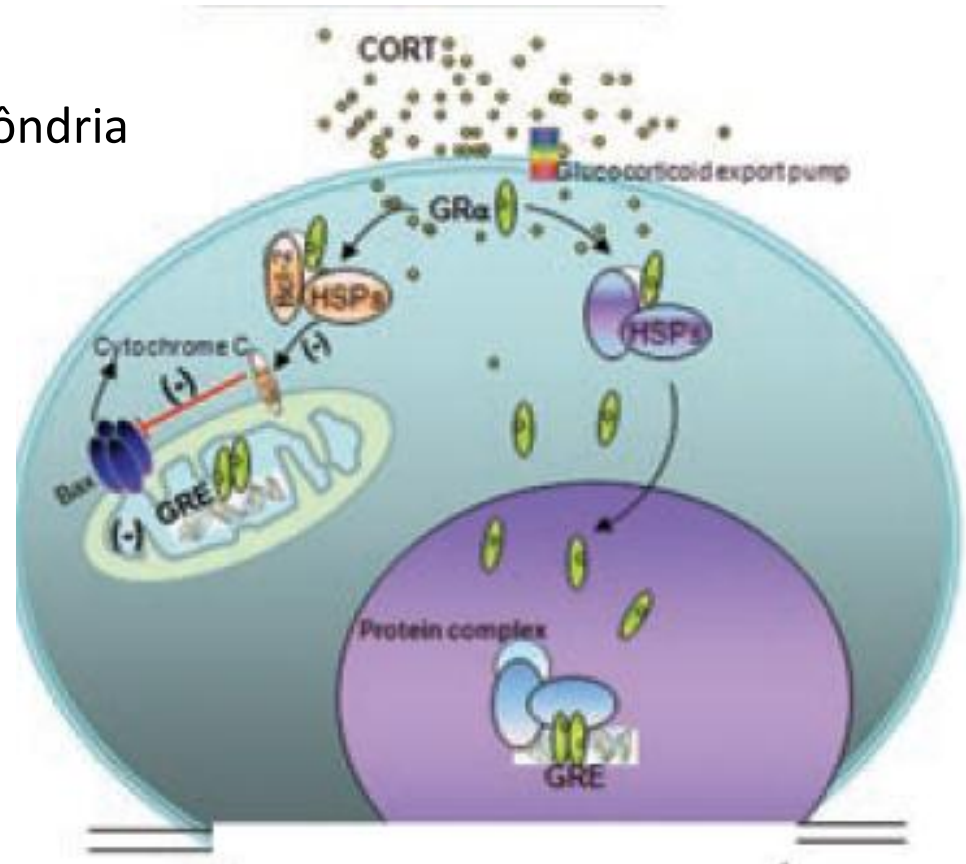
GR/Bcl-2 não transloca para mitocôndria



Redução da função mitocondrial ↓

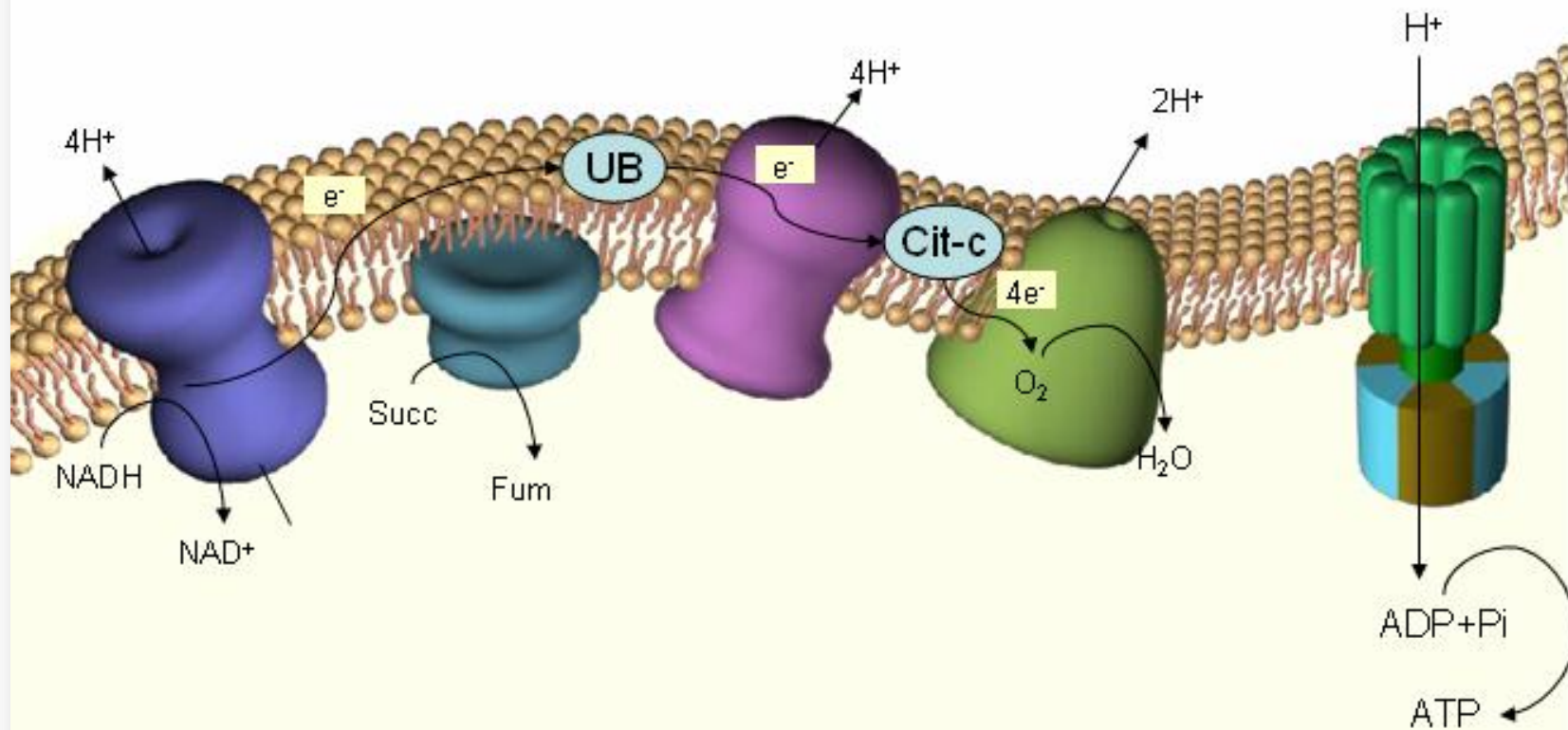


**Apoptose**

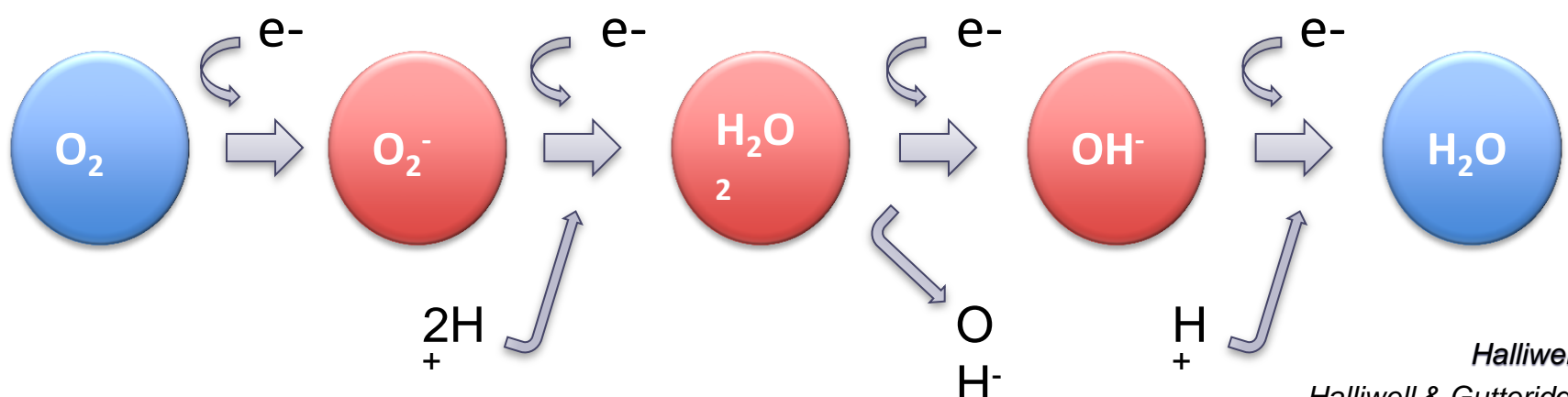
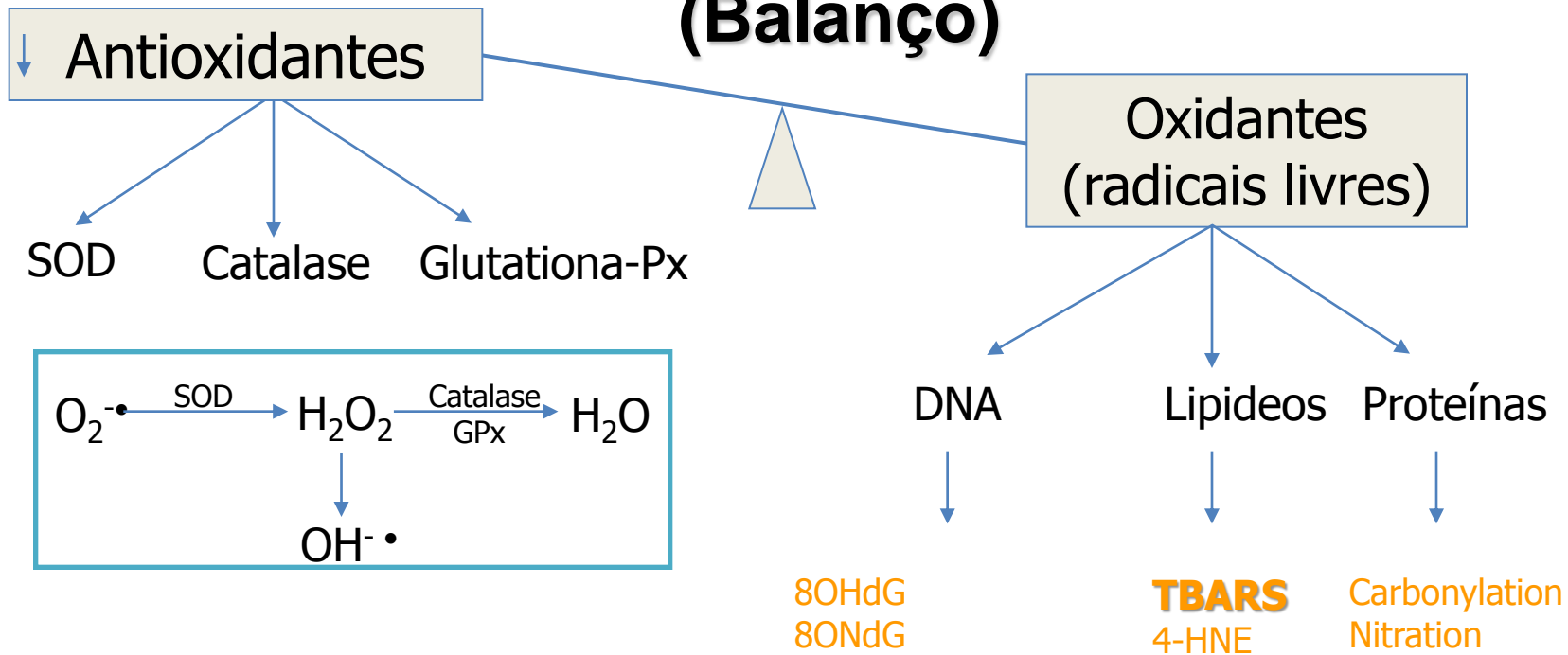


# Mitocôndria

Complexo I    Complexo II    Complexo III    Complexo IV    Complexo V

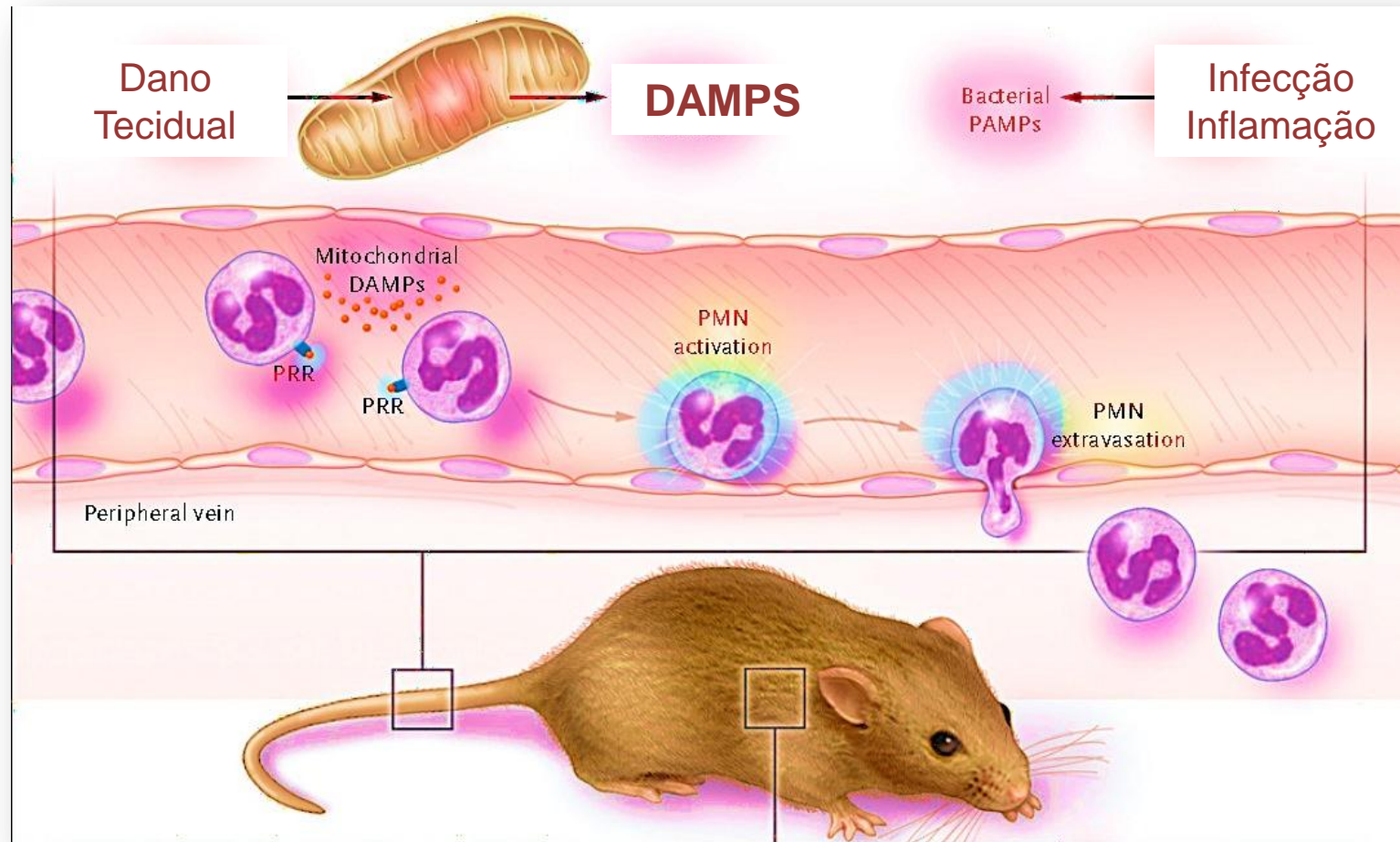


# Estresse Oxidativo (Balanço)





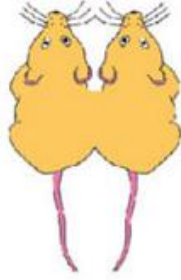
# Mitocôndria e inflamação





**Jovem-jovem**

(isocrônica)



Isocrônica

**Jovem-velho**

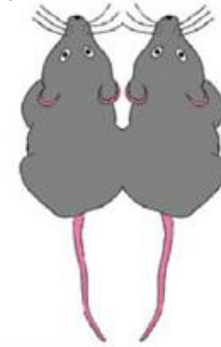
(heterocrônica)



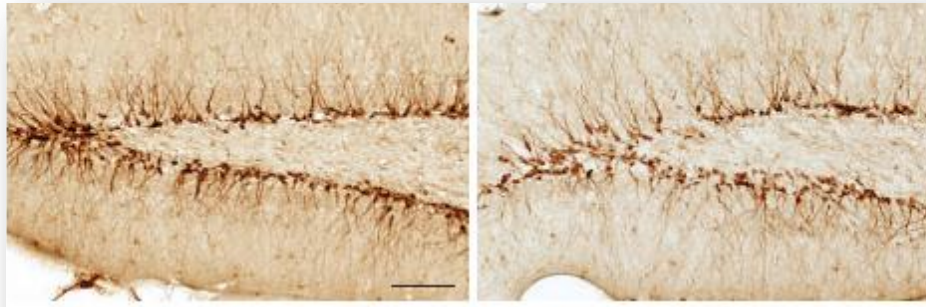
Heterocrônica

**Velho-velho**

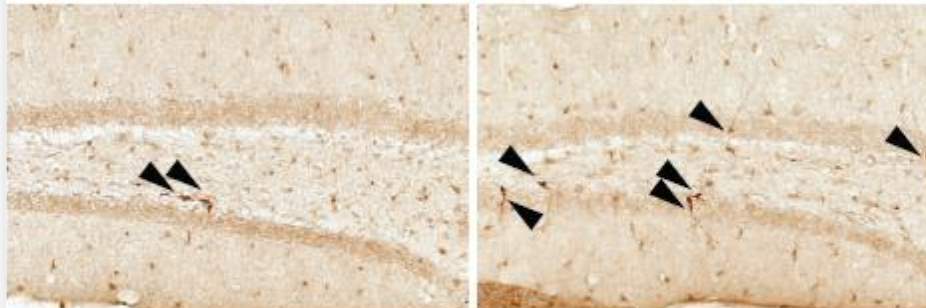
(isocrônica)



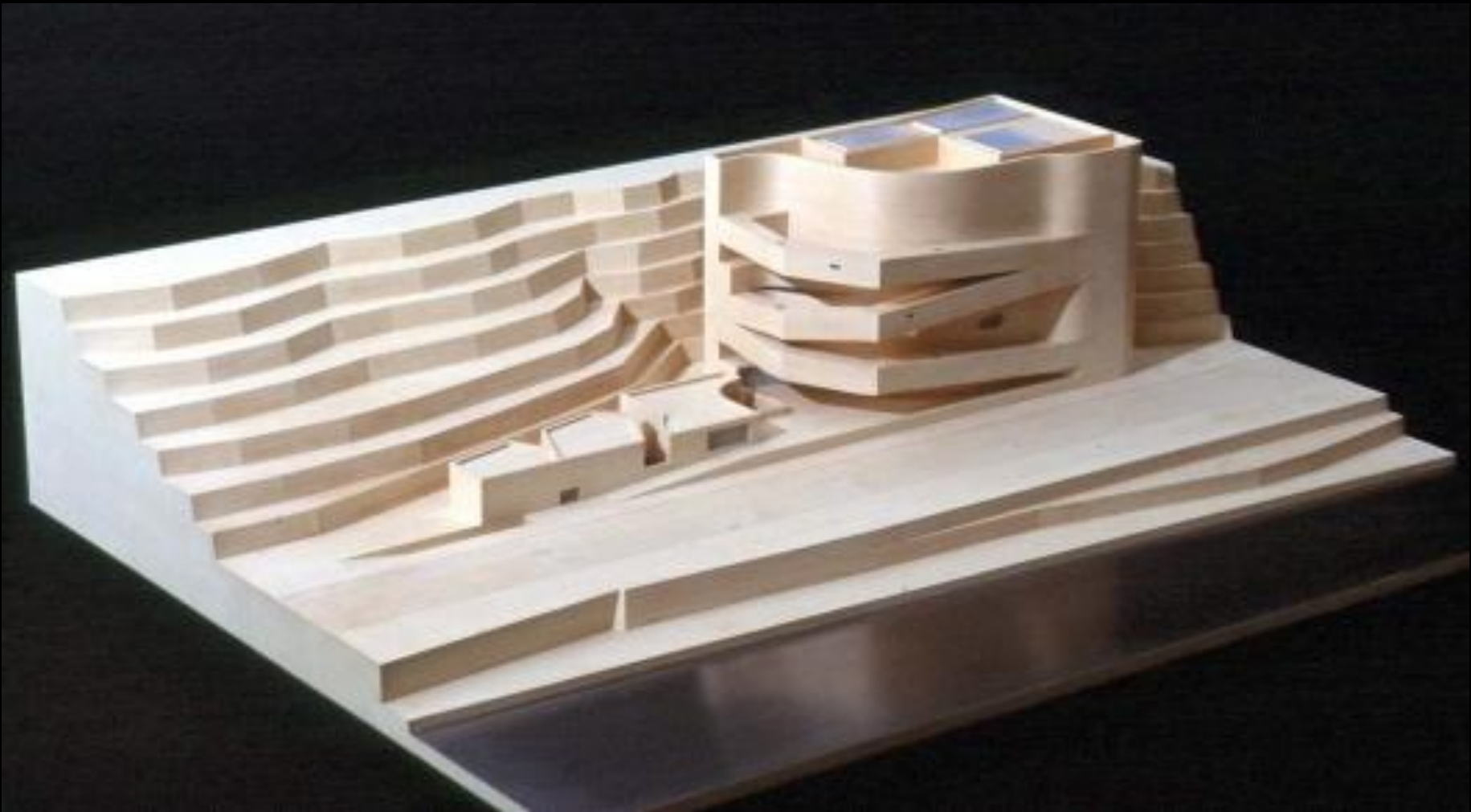
Jovem



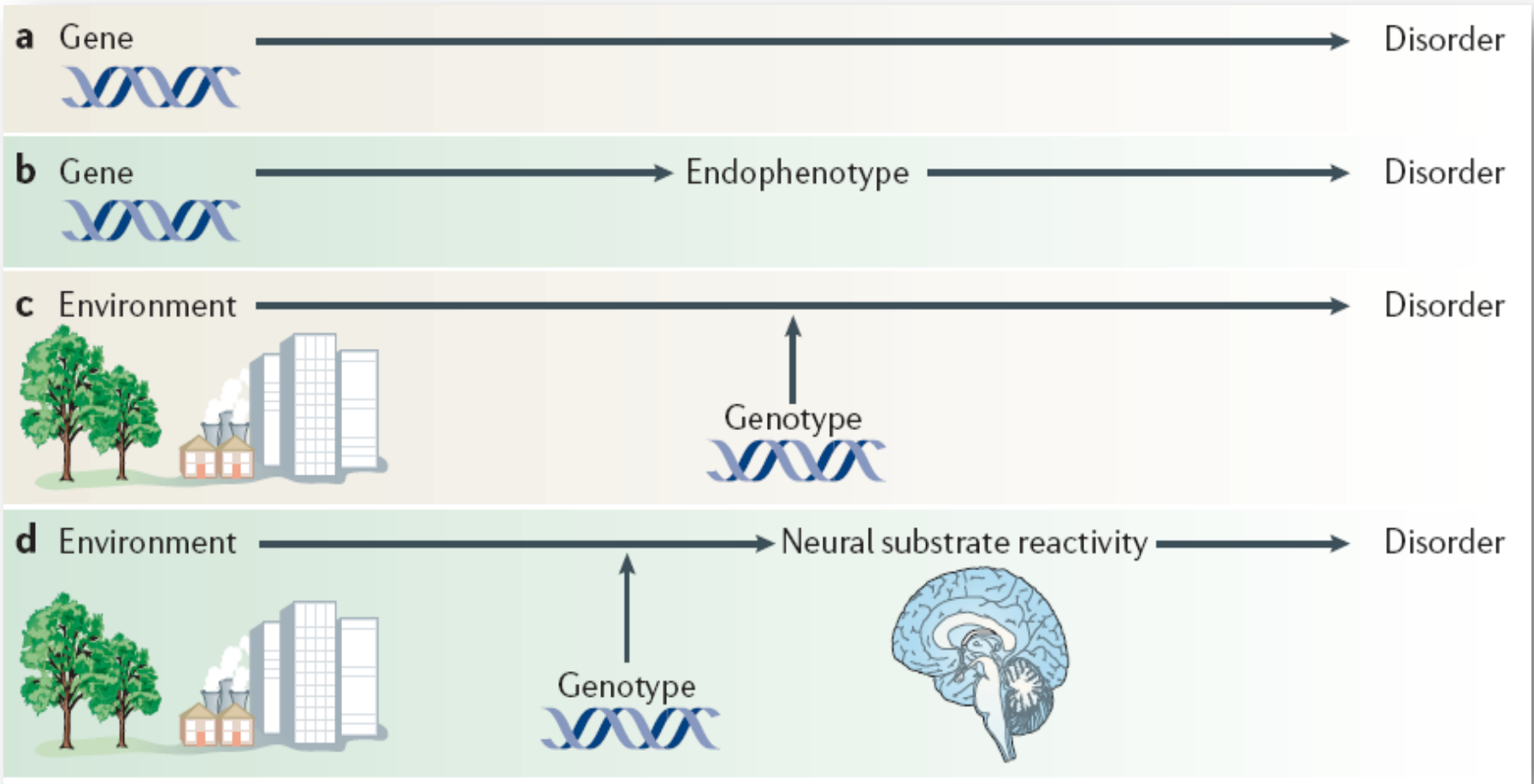
Velho

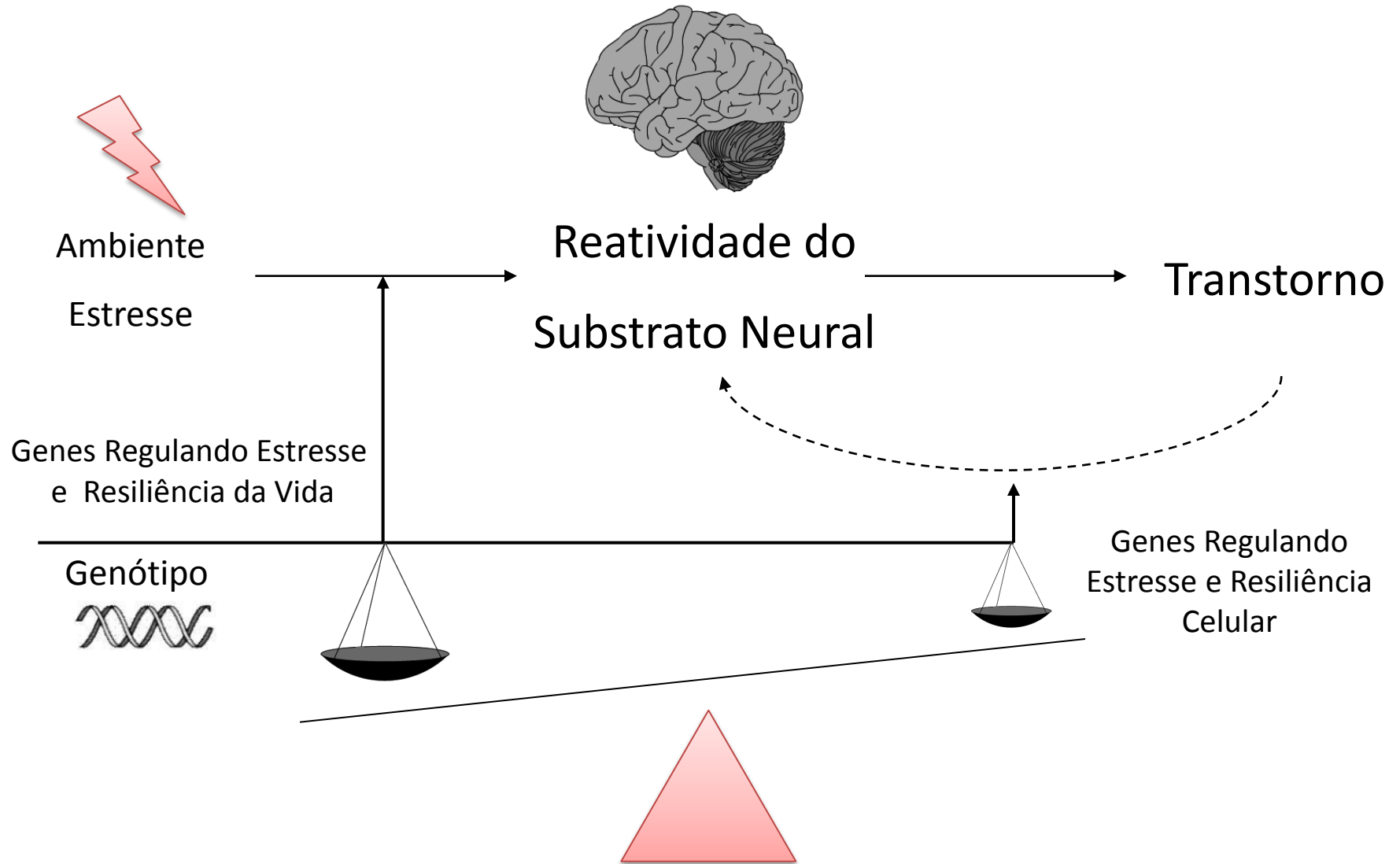


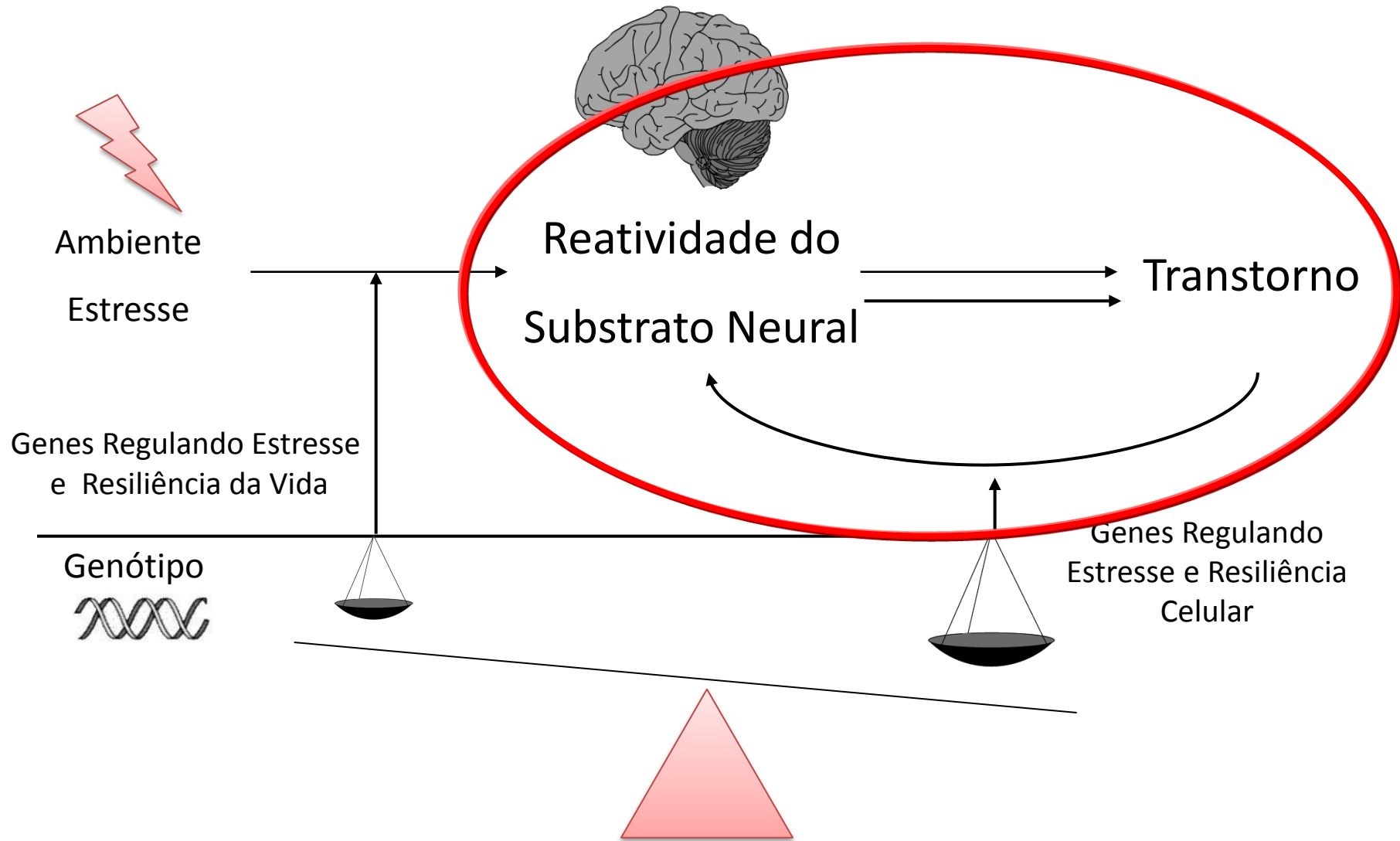
Coloração de neurônios recém formados no giro denteado do hipocampo



# Modelo: Transtorno Psiquiátrico











# Implicações Clínicas



Robert Post

# Estadiamento Clínico no Transtorno Bipolar

Estágio	Características Clínicas
Latente	Em risco de desenvolver TB, história familiar Sintomas de humor e ansiedade subsindrômicos
I	Episódios bem definidos sem sintomas psiquiátricos no interepisódio
II	Sintomas durante os períodos inter-episódios são principalmente relacionados com comorbidades
III	Marcado comprometimento cognitivo e de funcionamento
IV	Incapaz de viver autônomo devido a comprometimento cognitivo e funcional

# Implicações Inovação

 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PROTÓTIPO GERAL 12/09/2011 016110004733 15:44 DERS  0000221106851832 Espaço reservado ao protocolo	< Uso exclusivo do INPI >    Espaço para etiqueta
---	---

---

**DEPÓSITO DE PEDIDO DE PATENTE OU DE CERTIFICADO DE ADIÇÃO**

**Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:**  
O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas

**1. Depositante (71):**

1.1 Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
1.2 Qualificação:  
1.3 CNPJ/CPF: 92969856000198  
1.4 Endereço Completo: AV. PAULO GAMA, 110. CENTRO, PORTO ALEGRE - RS BR  
1.5 CEP: 90040-060                      1.6 Telefone: 51 3308 4236                      1.7 Fax: 51 3308 4237  
1.8 E-mail: SEDETEC@UFRGS.BR

continua em folha anexa

**2. Natureza:**     Invenção                       Modelo de Utilidade                       Certificado de Adição

Escreva, obrigatoriamente, e por extenso, a Natureza desejada: Patente de Invenção

---

**3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição(54):**  
DERIVADOS DE TIANEPTINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO, E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO

continua em folha anexa

# Implicações Inovação

 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PROTOCOLO 0000 12/09/2011 016110004733 15:44 DERS  0000221106851832	< Uso exclusivo do INPI >
Espaço reservado ao protocolo	Espaço para etiqueta

**DEPÓSITO DE PEDIDO DE PATENTE OU DE CERTIFICADO DE ADIÇÃO**

**Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:**  
O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas

- 1. Depositante (71):**
  - 1.1 Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
  - 1.2 Qualificação:
  - 1.3 CNPJ/CPF: 92969856000198

**2. Natureza:**  Invenção  Modelo de Utilidade

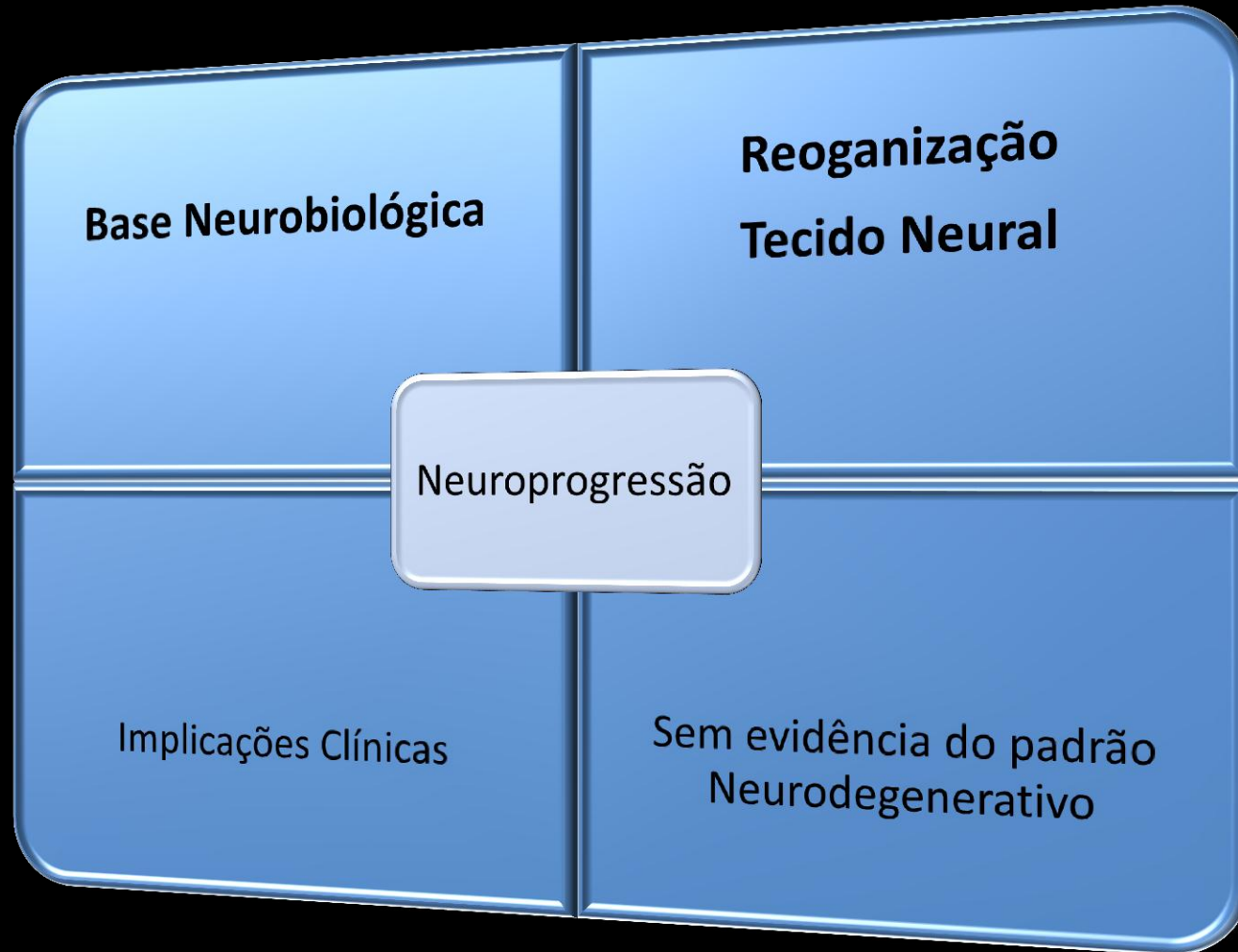
Escreva, obrigatoriamente, e por extenso, a Natureza desejada: Patente de Invenção

**3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição(54):**  
DERIVADOS DE TIANEPTINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO, E  
PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO



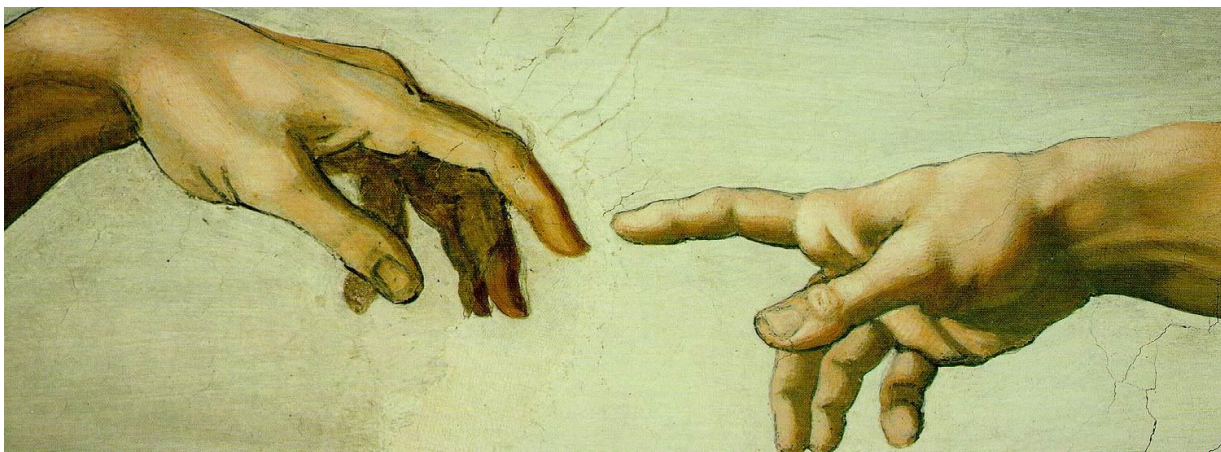


# Neuroprogressão









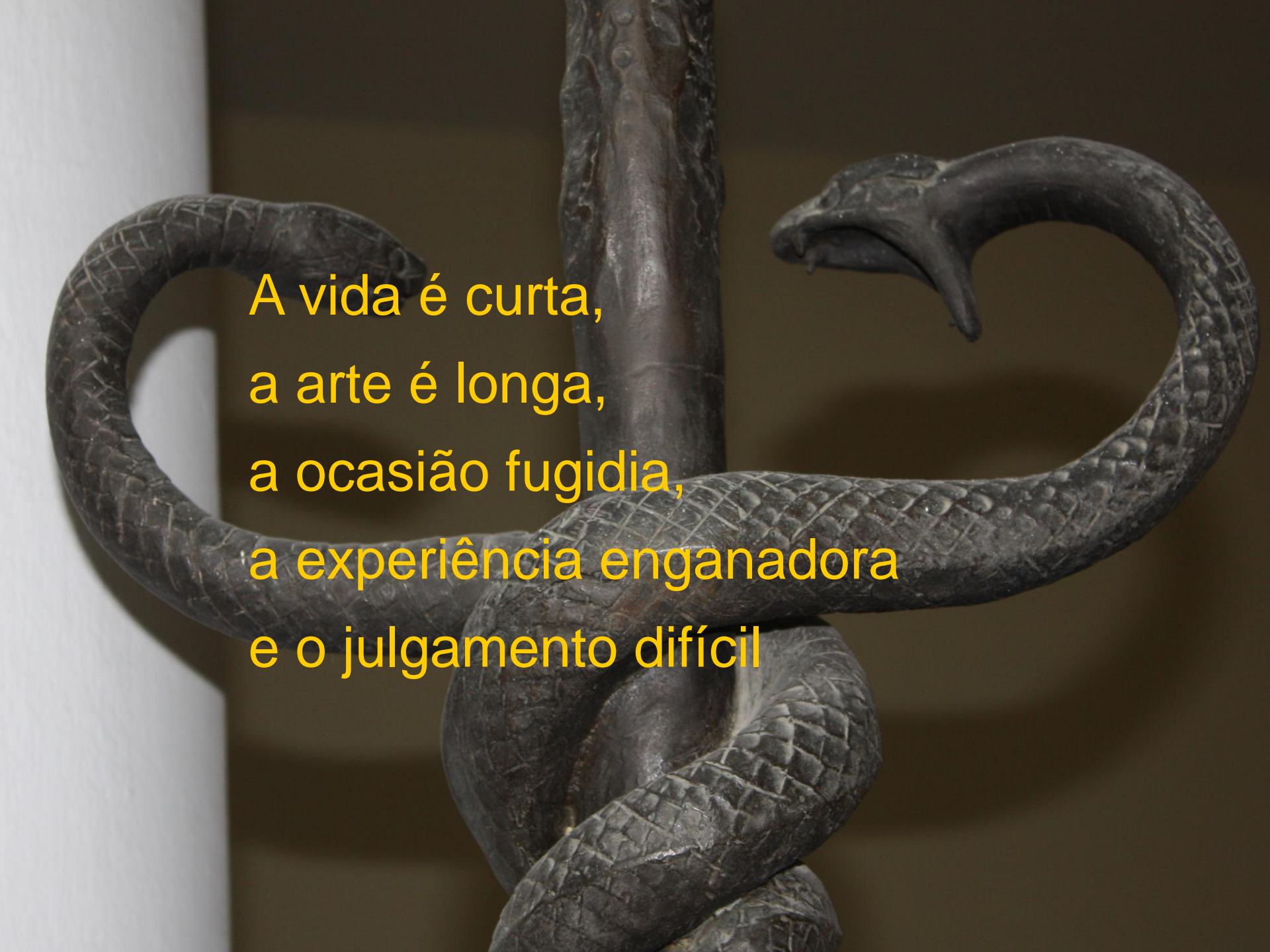
O que é chamado de “verdade” é uma criação humana. Deve ser encarada como uma hipótese, o que abre a possibilidade do questionamento.

Karl Popper









A vida é curta,  
a arte é longa,  
a ocasião fugidia,  
a experiência enganadora  
e o julgamento difícil