

## ANEXO I - PROJETO

**Título do projeto:** Desenvolvimento de uma Plataforma de Organoides Cerebrais para estudo do Transtorno Depressivo e Avaliação Terapêutica de Células tronco

**Resumo:** A depressão maior (Transtorno Depressivo Maior – TDM) representa um dos mais relevantes desafios globais em saúde mental, associando-se a elevada morbidade, mortalidade e custos socioeconômicos. Estima-se que cerca de 3,8% da população mundial – mais de 300 milhões de pessoas – seja afetada, com prevalência aproximadamente 50% maior em mulheres. Projeções da Organização Mundial da Saúde indicam que, até 2030, a depressão poderá tornar-se a principal causa de incapacidade no mundo. No Brasil, a prevalência aumentou de forma expressiva, passando de 7,6% em 2013 para 12,3% em 2023. O impacto econômico é substancial e inclui custos diretos com cuidados de saúde, custos indiretos relacionados à perda de produtividade e custos intangíveis associados à redução da qualidade de vida, configurando potenciais perdas globais de trilhões de dólares nas próximas décadas. A etiologia do TDM é multifatorial, resultante da interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais. As estratégias terapêuticas seguem majoritariamente o modelo de stepped care, envolvendo psicoterapias estruturadas, farmacoterapia com antidepressivos e, em casos graves ou refratários, neuromodulação ou eletroconvulsoterapia. Contudo, limitações relevantes persistem, como a latência para resposta clínica e a refratariedade em até um terço dos pacientes. Nesse cenário, torna-se essencial a investigação de novas abordagens terapêuticas e de alvos moleculares inovadores. Na pesquisa translacional, os organoides cerebrais têm emergido como alternativa promissora aos modelos animais, permitindo recapitular aspectos do desenvolvimento cerebral humano e investigar mecanismos celulares e moleculares relacionados à depressão. Paralelamente, a terapia celular vem ganhando destaque por suas propriedades imunomoduladoras e neurotróficas, com evidências pré-clínicas consistentes de efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Apesar dos avanços, estudos pré-clínicos adicionais são fundamentais para sustentar a translação desses achados em pesquisas clínicas. Nesse contexto, este projeto propõe desenvolver e validar uma plataforma de organoides cerebrais humanos para modelar fenótipos associados ao TDM e investigar, de forma mecanística, o potencial terapêutico de células tronco. Objetivo geral: Desenvolver e validar uma plataforma experimental baseada em organoides cerebrais humanos para modelar fenótipos do Transtorno Depressivo Maior (TDM) e investigar, de forma mecanística, o potencial terapêutico das células-tronco.