

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/09/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

LUKAS MENDES DE ABREU

Oxidative changes in exfoliated buccal cells in patients with major depressive disorder

**Araçatuba – SP
2023**

LUKAS MENDES DE ABREU

Oxidative changes in exfoliated buccal cells in patients with major depressive disorder

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia - Área de concentração em Estomatologia e Psiconeuroimunologia.

Orientadora: Profa. Dra. Gisle Zoccoal Mingoti
Coorientador: Prof. Dr. Daniel Galera Bernabé

**Araçatuba – SP
2023**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

A162o Abreu, Lukas Mendes de.
Oxidative changes in exfoliated buccal cells in patients
with major depressive disorder / Lukas Mendes de Abreu. -
Araçatuba, 2023
37 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Gisele Zoccal Mingoti
Coorientador: Prof. Daniel Galera Bernabé

1. Transtorno depressivo maior 2. Estresse oxidativo
3. Mucosa bucal I. T.

Black D6
CDD 617.63

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

*Dedico este trabalho à minha família, especialmente a **Elisete Carvalho de Abreu, Ingryd Mendes de Abreu, Matheus Mendes de Abreu e Isis Mendes Castro**, pelo amor, apoio, incentivo e compreensão durante a minha ausência.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à **Deus**, bem como a **espiritualidade**, por estarem comigo em todos os momentos, sempre me guiando e iluminando minhas decisões, me confortando nas horas difíceis e me fortalecendo para continuar seguindo sempre em frente.

Agradeço aos meus pais, **Elisete Carvalho Abreu** e **Newton Mendes Guerra**, aos meus irmãos, **Matheus Mendes de Abreu** e **Ingryd Mendes de Abreu**, a minha sobrinha amada **Isi Mendes Castro**, minha cunhada **Tainara Silva**, ao meu cunhado **Thiago Castro** e toda a **família Abreu e Carvalho** por serem fonte de amor, incentivo e inspiração. Por em todos os momentos da minha caminhada, mesmo que a maioria a quilômetros de distância, estarem presentes no amor que nos une. A pessoa que eu sou hoje, reflete a todos vocês e eu tenho muito orgulho de ter vocês como base. Obrigada por sempre me apoiar nas minhas decisões, mesmo naquelas que menos compreendia. Obrigada pelos inúmeros sacrifícios para que eu pudesse hoje estar aqui finalizando esse desafio.

Ao meu companheiro, **Andre Luis Nogaroto**, pelo seu amor. Agradeço pelo constante incentivo, cuidado e paciência. Por se preocupar comigo e cuidar tão bem de mim. Agradeço a cada momento em que você esteve ao meu lado e tornou essa jornada mais leve. Também, sou muito grato à sua família, **família Nogaroto**, por me acolherem e me fazerem sentir tão bem, mesmo estando longe da minha família.

Aos meus amigos de sempre, por se fazerem presentes na minha vida mesmo estando a quilômetros de distância. Obrigado pelo companheirismo, amizade, e por todo carinho e confiança que vocês depositam em mim todos os dias. Em especial cito, **Bergson Carvalho**, **Bruno Brandão**, **Daniela Bastos**, **Emerson Gomes**, **Igo Campos**, **Jailton Melo** e **Winícius Araújo**.

Deixo um agradecimento especial a **Profa. Gisele Zoccal Mingoti** que me concedeu a honra de ser seu orientado durante o mestrado. Obrigado por sempre estar presente, por me acolher tão bem, principalmente nas horas que mais precisei. Obrigado por me deixar fazer parte do seu laboratório, pela sua confiança e ter acreditado na minha capacidade. Não tenho como mensurar o tamanho de sua importância em minha vida. Sou e sempre serei muito grato por tudo. Além da gratidão, a senhora conta com a minha

profunda admiração e respeito. Obrigada pela orientação, por todo o conhecimento proporcionado e pelos incontáveis incentivos pessoais.

Aproveito e deixo aqui os meus agradecimentos ao Laboratório de Fisiologia Reprodutiva, em especial **Cíntia Rodrigues** e **Giovana Nunes**, por todo acolhimento, aprendizado, companhia e amizade durante essa trajetória. Ao técnico do laboratório **Alexandre Texeira**, por todo o apoio e aprendizado passado.

Ao **Prof. Daniel Galera Bernabé** que aceitou ser meu coorientador durante o mestrado. Obrigado por ter-me deixado fazer parte do seu grupo de pesquisa, ter acreditado na minha capacidade, pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa. Quero agradecer também toda sua ajuda neste percurso, que me proporcionou muitos momentos de reflexão, crescimento pessoal e profissional.

Aproveito também para agradecer a todos **os professores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba** em especial a Profa. Sandra Helena Penha de Oliveira, Profa. Aline Takamiya, Profa. Rita Dornelles, Profa. Leda Maria Pescinini Salzedas, Prof. Glauco Issamu Miyahara e Prof. Éder Ricardo Biasoli, pelos ensinamentos transmitidos e por terem contribuído para minha formação profissional.

Não poderia deixar de agradecer ao **Prof. Vitor Bonetti Valente**, que por diversos momentos acompanhou de perto minha trajetória no mestrado e se tornou um grande amigo do qual admiro muito. Obrigado por ter me dado a oportunidade e a honra de aprender tanto com você.

Ao **Dr. Rafael Akira Tzanno Murayama**, por toda sua ajuda e suporte. Sou muito grato a suas contribuições, por todos os ensinamentos que foram primordiais para meu entendimento a psiquiatria e com isso conseguir executar esse estudo.

A todos os amigos da Pós-Graduação (**Nilton Filho, Ana Livia, Tamara Fernandes, Samantha Moreira, Vitoria Laros e Pedro Victor**) pela parceria durante o mestrado. Obrigado por tudo, somos uma família, tá bom?!

Agradeço a aluna de doutorado **Giseli Mitsuy Kayahara**, por toda ajuda durante o

curso de mestrado, incluindo conselhos, ajuda no laboratório, discussão de resultados, estatística e os seus sábios conselhos.

Aos alunos de Graduação e Iniciação Científica, em especial **Ana Laura, Diovana Cardoso, Beatriz Mendes e Felipe Melo** pela oportunidade em compartilharmos informações, aprendizado e toda ajuda prestada no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a funcionária **Adriana de Paula Leal** (Driiii), por sempre me ajudar e me da todo opoio e suporte na parte administrativa.

Aos **membros da banca examinadora**, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

Aos **Funcionários do Centro de Oncologia Bucal – COB** (Gabrielle Duarte, Daniene Ribeiro, Anne Cocato, Patricia Gongçalves, Regiane Nogueira, Francisco Urbano Collado, Sebastião Conrado Neto), gostaria de agradecer a convivência durante essa caminhadae pelas experiências divididas.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA UNESP**, na pessoa do Diretor Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara, e vice-diretor Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem.

À **Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – FMVA UNESP**, na pessoa do Diretor Prof. Cecílio Viegas Soares Filho, e vice-diretor Prof. Luis Cláudio Nogueira Mendes.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” com o atual CoordenadorProf. Dr. Wirley Gonçalves Assunção e a vice-coordenadora Prof. Dr. Roberta Okamoto, pela oportunidade de realizar esse objetivo.

Aos **funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP**, Cristiane Lui, Eduardo Moure, Valéria Zagato e, Lilian Mada, pela disponibilidade e gentileza em ajudar.

Ao **Centro Especializado em Atenção Psicossocia (CEAPS)**, por todo apoio na execução da pesquisa, permitindo acesso aos pacientes com transtorno depressivo maior.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) -
Código de Financiamento 001, pela concessão da bolsa de mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo nº
19/11174-6, pela concessão do auxílio a pesquisa e por todo suporte financeiro indispensável para a
realização deste estudo.

Por fim, e não menos importante, meu profundo agradecimento vai a todos os
pacientes e voluntários que participaram desse estudo.

***“We must not allow other people’s limited
perceptions to define us.”***

(Virginia Satir)

Abreu LM. Alterações oxidativas em células bucais esfoliadas em pacientes com transtorno depressivo maior [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2023.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a ocorrência de estresse oxidativo nas células esfoliadas bucais de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) em comparação à voluntários sem a doença. **Métodos:** Neste estudo de caso-controle foram avaliados vinte pacientes com TDM diagnosticado de acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e vinte participantes controles sem TDM. Células esfoliadas bucais colhidas dos participantes de ambos os grupos foram analisadas semi-quantitativamente quanto aos níveis intracelulares de espécies reativas de oxigênio (ROS), potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$), atividade de caspase-3 e -7 e glutathiona reduzida (GSH), visando investigar o estado oxidativo entre os grupos. **Resultados:** Os níveis intracelulares de ROS ($p= 0,0012$) e atividade de caspase-3 e -7 ($p= 0,0171$) foram significativamente maiores nas células esfoliadas bucais do grupo TDM em comparação ao grupo controle. Pacientes com TDM também apresentam células orais com menor expressão de $\Delta\Psi_m$ (0,0265). Não foram encontradas diferenças nos níveis intracelulares de GSH (0,8908) entre os grupos TDM e controle. **Conclusões:** Células bucais esfoliadas de pacientes com TDM expressam níveis intracelulares aumentados de indicadores de estresse oxidativo. Os resultados do presente estudo sugerem o uso de células bucais como método de avaliação do estresse oxidativo em pacientes com transtornos depressivos.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior. Depressão. Estresse oxidativo. Mucosa bucal. Doença bucal.

Abreu LM. Oxidative changes in exfoliated buccal cells in patients with major depressive disorder [dissertation]. Araçatuba: UNESP - São Paulo State University; 2023.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the occurrence of oxidative stress in the cells of the oral mucosa of patients with major depressive disorder (MDD). **Methods:** This case-control study included twenty patients diagnosed with MDD according to the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) and twenty participants without MDD (control). Buccal exfoliated cells were collected from the participants in both groups and assessed for the intracellular levels of reactive oxygen species (ROS), mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$), caspase-3 and -7 activity, and reduced glutathione (GSH). **Results:** The intracellular levels of ROS ($p= 0.0012$) and caspase-3 and -7 activity ($p= 0.0171$) were significantly higher in the buccal exfoliated cells from the MDD group compared to control group. MDD patients also display oral cells with lower expression of $\Delta\Psi_m$ (0.0265). No differences were found in GSH (0.8908) intracellular levels between MDD and control groups. **Conclusions:** Buccal exfoliated cells from patients with MDD presented increased intracellular levels of oxidative stress. The current study suggests the use of buccal cells as a method for assessing oxidative stress in patients with depressive disorders.

Keywords: Major depressive disorder. Depression. Oxidative stress. Oral mucosa. Oral disease.

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Intracellular expression of ROS in buccal exfoliated cells from the patients with major depressive disorder (MDD) and controls. (a) The graph represents the mean intensities of fluorescent signals (pixels) measured in cells stained with the H₂DCFDA probe, expressed in arbitrary fluorescence units (AFU). **Values are statistically significant at $p < 0.001$. (b) Representative photomicrographs show the H₂DCFDA probe staining pattern in exfoliated buccal cells (green) in control (b-2) and depressive (b-4) groups. Figures b1-2 demonstrate buccal cells exfoliated under light with DAPI (blue) stained nuclei in different groups. 22

Figure 2. Intracellular expression of $\Delta\Psi_m$ in buccal exfoliated between patients with major depressive disorder (MDD) and controls. (a) The graph represents the average of the intensities of the fluorescent signals (pixels) measured in cells stained with the MitoTracker Red probe, expressed in arbitrary fluorescence units (AFU). *Values are statistically significant at $p < 0.05$. (b) The MitoTracker Red probe staining pattern was shown in exfoliated buccal cells (red) in the control group (b-2) and the depressed group (b-4). Figures B1-2 demonstrate buccal cells exfoliated under light with DAPI (blue) stained nuclei in different groups. 24

Figure 3. The intracellular expression of caspase-3 and -7 was compared between patients with major depressive disorder (MDD) and controls in the buccal exfoliated cells. (a) The graph represents the mean fluorescent signal intensities (pixels) measured in cells stained with the Image-iT LIVE Red Caspase-3 and -7 probe, expressed in arbitrary fluorescence units (AFU). *Values are statistically significant at $p < 0.05$. (b) Representative photomicrographs show the staining pattern of the Image-iT LIVE Red Caspase-3 and -7 probe in exfoliated buccal cells (red) in the control (b-2) and depressed (b-4) groups. Images B 1-2 demonstrate the different groups of buccal cells exfoliated under the light. 26

Figure 4. A comparison of intracellular expression of GSH in buccal exfoliated cells between patients with major depressive disorder (MDD) and controls. (a) The graph represents the average of the fluorescent signal intensities (pixels) measured in cells stained with the ThiolTracker™ Violet probe, expressed in arbitrary fluorescence units (AFU). *Values that are statistically significant at $p < 0.05$. (b) Representative photomicrographs showing the ThiolTracker™ Violet probe staining pattern in exfoliated buccal cells (blue) in the control (b-2) and depressed (b-4) groups. Images B 1-2 demonstrate the different groups of buccal cells exfoliated under the light. 28

LISTA DE TABELAS

Table 1. Main characteristics of the study sample.

20

LISTA DE ABBREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

% percentage

* values are considered statistically significant at $p < 0.05$

** values are considered statistically significant at $p < 0.001$

> superior

°C degree Celsius

^a t-test for independent groups

AFU arbitrary fluorescence units

ANOVA analyses of variance

^b Chi-square test

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEAPS Specialized Psychosocial Care Center

DAPI 4'6-diamino-2-phenylindole dihydrochloride

DMSO dimethylsulfoxide

DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FAPESP São Paulo State Research

GSH reduced glutathione

H₂DCFDA 6-carboxy-2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate

H₂O₂ hydrogen peroxide

min minute

ml milliliter

mL milliliter (unit of measurement equivalent to 10⁻³ l)

n number

p p-value

PBS phosphate buffered saline

PVA polyvinyl alcohol

REDOX oxidation-reduction

ROS reactive oxygen species

SD standard deviation

SE standard error

SP São Paulo

SPSS Statistical Package for the Social Science

UNESP São Paulo State University

USA United States of America

$\Delta\Psi_m$ mitochondrial membrane potential

μL microliter (unit of measurement equivalent to 10^{-6} l)

μM micromolar (unit of measurement equivalent to 10^{-6} one-millionth)

SUMÁRIO

1 INTRODUCTION	14
2 PATIENTS AND METHODS	16
2.1 Ethics considerations	16
2.2 Study design	16
2.3 Participant	16
2.4 Evaluation of oxidative stress in buccal exfoliated cells	17
2.4.1 Collecting exfoliated buccal cells	17
2.4.2 Cell preparation	17
2.4.3 Simultaneous evaluation of intracellular levels of reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential	18
2.4.4 Simultaneous evaluation of intracellular levels of reduced glutathione and activity of caspase-3 and -7	18
2.4.5 Fluorescence intensity assessment	19
2.5 Method of analyzing the results	19
3 RESULTS	20
3.1 Intracellular expression of reactive oxygen	21
3.2 Intracellular expression of mitochondrial membrane potential	23
3.3 Intracellular expression of caspase-3 and -7 activity	25
3.4 Intracellular expression of reduced glutathione	27
4 DISCUSSION	29
REFERENCES	32
ANEXOS	36

REFERENCES

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10161):2299–312.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3095.
3. García-Montero C, Ortega MA, Alvarez-Mon MA, Fraile-Martinez O, Romero-Bazán A, Lahera G, et al. The Problem of Malnutrition Associated with Major Depressive Disorder from a Sex-Gender Perspective. *Nutrients*. 2022 Mar 6;14(5):1107.
4. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 15;2(1):16065.
5. GBD Results Tool | GHDx [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 27]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
6. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb 19;25(2):321–38.
7. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry*. 2018 Jul 23;9.
8. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One*. 2015 Oct 7;10(10):e0138904.
9. Palta P, Samuel LJ, Miller ER, Szanton SL. Depression and Oxidative Stress. *Psychosom Med*. 2014 Jan;76(1):12–9.
10. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:164–75.
11. Halliwell B. Free radicals and antioxidants – quo vadis? *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Mar;32(3):125–30.
12. Somani A, Singh AK, Gupta B, Nagarkoti S, Dalal PK, Dikshit M. Oxidative and Nitrosative Stress in Major Depressive Disorder: A Case Control Study. *Brain Sci*. 2022 Jan 21;12(2):144.
13. Forlenza MJ, Miller GE. Increased Serum Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Clinical Depression. *Psychosom Med*. 2006 Jan;68(1):1–7.
14. Tóthová L, Kamodyová N, Červenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Oct 20;5.
15. Borthakur G, Butryee C, Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. Exfoliated Buccal Mucosa

- Cells as a Source of DNA to Study Oxidative Stress. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008 Jan 1;17(1):212–9.
16. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*. 2009 Jun 7;4(6):825–37.
 17. SARDARO N, DELLA VELLA F, INCALZA MA, DI STASIO D, LUCCHESI A, CONTALDO M, et al. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. *In Vivo* (Brooklyn). 2019 Feb 25;33(2):289–96.
 18. Żukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol*. 2018 Aug;92:8–17.
 19. Maciejczyk M, Bielas M, Zalewska A, Gerreth K. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Stroke Patients: From Basic Research to Clinical Practice. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Apr 7;2021:1–22.
 20. Avezov K, Reznick AZ, Aizenbud D. Oxidative stress in the oral cavity: Sources and pathological outcomes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015 Apr;209:91–4.
 21. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof*. 2021 Jul 30;18:17.
 22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
 23. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb 19;25(2):321–38.
 24. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1–12.
 25. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord*. 2008 Apr;107(1–3):89–94.
 26. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar;67(5):446–57.
 27. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Feb;76:197–205.
 28. Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016 Jun 27;14(6):610–8.
 29. Wang Y, Xu E, Musich PR, Lin F. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases

- and the potential countermeasure. *CNS Neurosci Ther.* 2019 Jul 19;25(7):816–24.
30. Giménez-Palomo A, Dodd S, Anmella G, Carvalho AF, Scaini G, Quevedo J, et al. The Role of Mitochondria in Mood Disorders: From Physiology to Pathophysiology and to Treatment. *Front Psychiatry.* 2021 Jul 6;12.
 31. Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Pal A. High glucose augments ROS generation regulates mitochondrial dysfunction and apoptosis via stress signalling cascades in keratinocytes. *Life Sci.* 2020 Jan;241:117148.
 32. Allen J, Romay-Tallon R, Brymer KJ, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. Mitochondria and Mood: Mitochondrial Dysfunction as a Key Player in the Manifestation of Depression. *Front Neurosci.* 2018 Jun 6;12.
 33. Cuperfain AB, Zhang ZL, Kennedy JL, Gonçalves VF. The Complex Interaction of Mitochondrial Genetics and Mitochondrial Pathways in Psychiatric Disease. *Complex Psychiatry.* 2018;4(1):52–69.
 34. Kato T. Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Schizophr Res.* 2017 Sep;187:62–6.
 35. Scaini G, Fries GR, Valvassori SS, Zeni CP, Zunta-Soares G, Berk M, et al. Perturbations in the apoptotic pathway and mitochondrial network dynamics in peripheral blood mononuclear cells from bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry.* 2017 May 2;7(5):e1111–e1111.
 36. Scaini G, Barichello T, Fries GR, Kennon EA, Andrews T, Nix BR, et al. TSPO upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome activation. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jun 11;44(7):1291–9.
 37. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 2001 Nov 15;15(22):2922–33.
 38. Li Z, Jo J, Jia JM, Lo SC, Whitcomb DJ, Jiao S, et al. Caspase-3 Activation via Mitochondria Is Required for Long-Term Depression and AMPA Receptor Internalization. *Cell.* 2010 May;141(5):859–71.
 39. Chen X, Lin R, Chang L, Xu S, Wei X, Zhang J, et al. Enhancement of long-term depression by soluble amyloid β protein in rat hippocampus is mediated by metabotropic glutamate receptor and involves activation of p38MAPK, STEP and caspase-3. *Neuroscience.* 2013 Dec;253:435–43.
 40. Han MH, Jiao S, Jia JM, Chen Y, Chen CY, Gucek M, et al. The Novel Caspase-3 Substrate Gap43 is Involved in AMPA Receptor Endocytosis and Long-Term Depression. *Molecular & Cellular Proteomics.* 2013 Dec;12(12):3719–31.
 41. Morris G, Walder K, McGee SL, Dean OM, Tye SJ, Maes M, et al. A model of the

mitochondrial basis of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mar;74:1–20.

42. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell.* 1997 Nov 14;91(4):479–89.
43. Jiang X, Wang X. Cytochrome C-mediated apoptosis. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:87–106.
44. Franco R, Cidlowski JA. Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. *Cell Death Differ.* 2009 Oct 7;16(10):1303–14.
45. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macáček J, Staňková B, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem.* 2009 Sep;42(13–14):1368–74.
46. Scapagnini G, Davinelli S, Drago F, De Lorenzo A, Oriani G. Antioxidants as Antidepressants. *CNS Drugs.* 2012 Jun;26(6):477–90.
47. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Díaz-Atienza F, Pérez-Costillas L, Gerstenberg M, Correll CU. Oxidative Stress and Antioxidant Parameters in Patients With Major Depressive Disorder Compared to Healthy Controls Before and After Antidepressant Treatment. *J Clin Psychiatry.* 2015 Dec 23;76(12):1658–67.