UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA

Pedro Borges de Souza

EFEITO PROFILÁTICO DO EXERCÍCIO FÍSICO E/OU AGMATINA SOBRE O COMPORTAMENTO DO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO E PARÂMETROS RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO EM CAMUNDONGOS

Florianópolis
2026

Pedro Borges de Souza

EFEITO PROFILÁTICO DO EXERCÍCIO FÍSICO E/OU AGMATINA SOBRE O COMPORTAMENTO DO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO E PARÂMETROS RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO EM CAMUNDONGOS

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Doutor em Bioquímica.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Lúcia Severo Rodrigues
Coorientadora: Prof. Dra. Fernanda Guarino de Felice

Florianópolis
2026

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.

Dados inseridos pelo próprio autor.

Souza, Pedro Borges de
Efeito profilático do exercício físico e/ou agmatina sobre o comportamento do tipo-depressivo induzido por lipopolissacarídeo e parâmetros relacionados à inflamação em camundongos / Pedro Borges de Souza ; orientadora, Ana Lúcia Severo Rodrigues, coorientadora, Fernanda Guarino De Felice, 2026.
158 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

1. Bioquímica. 2. Depressão. 3. Exercício físico. 4. Agmatina. I. Rodrigues, Ana Lúcia Severo. II. De Felice, Fernanda Guarino. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. IV. Título.

Pedro Borges de Souza

Efeito profilático do exercício físico e/ou agmatina sobre o comportamento do tipo-depressivo induzido por lipopolissacarídeo e parâmetros relacionados à inflamação em camundongos

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 09 de março de 2026, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.ª Josiane Budni, Dr.ª
Universidade do Extremo Sul Catarinense

Prof.ª Manuella Pinto Kaster, Dr.ª
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Rodrigo Bainy Leal, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Bioquímica.



Documento assinado digitalmente
Ariane Zamoner Pacheco de Souza
Data: 10/03/2026 20:22:49-0300
CPF: ***.637.269-**
Verifique as assinaturas em https://v.ufsc.br

Prof.ª Ariane Zamoner Pacheco de Souza
Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Documento assinado digitalmente
Ana Lucia Severo Rodrigues
Data: 10/03/2026 18:42:23-0300
CPF: ***.020.730-**
Verifique as assinaturas em https://v.ufsc.br

Prof.ª Ana Lúcia Severo Rodrigues, Dr.ª
Orientador(a)

Florianópolis, 2026.

AGRADECIMENTOS

Gostaria inicialmente de agradecer a minha família, principalmente a minha mãe, Claudia de Barros Borges, e a minha avó, Evanilda de Barros Borges (*in memorian*), por toda sua dedicação e ensinamentos ao longo da vida. Tenho muito orgulho da criação que recebi, e sou quem sou graças a vocês.

Também gostaria muito de agradecer a minha companheira Melania Santer, por todos os auxílios, tanto laboratoriais quanto na vida, e por esta nossa grande parceria do dia a dia. Com toda certeza o processo do doutorado se tornou muito mais fácil graças a você, devido a todo amor e carinho que recebi de você.

À minha orientadora, Professora Ana Lúcia S. Rodrigues, por além de ser um grande exemplo de pessoa e orientadora, tornou-se uma grande amiga. Muito obrigado por todos os ensinamentos e conversas ao longo do doutorado. Você impactou profundamente a minha formação acadêmica e pessoal, e sempre será lembrada por mim.

À minha co-orientadora, Professora Fernanda G. De Felice, que me recepcionou de braços abertos com muito carinho, e me mostrou novos caminhos a seguir. Muito obrigado por me receber na Queen's e ampliar meu mundo.

A todos os meus colegas do Laboratório de Neurobiologia da Depressão (LANED), tantos os atuais, quanto aos que já seguiram outros rumos. Este trabalho só foi possível graças ao auxílio de todos. Também agradeço muito por todo o tempo de convivência e amizades formadas nesses anos.

Ao Laboratório de Neurociências Translacional (LANET), em especial a Professora Manuella Kaster, pela disponibilização do espaço físico e orientações ao longo do doutorado. Também aos colegas do LANET, por todo apoio e parcerias ao longo destes anos.

Aos colegas do De Felice lab na Queen's University, que tornaram ímpar a experiência do doutorado sanduíche. Principalmente aos brasileiros do laboratório, pelo carinho, recepção e parceria, tornando esta experiência inesquecível.

A todos os professores, que durante meu percurso, se dedicaram e participaram da minha formação. Em especial aos meus orientadores Pedro Sanches Filho (IFSul), Daniela Fernandes Ramos (FURG), Fabian Primo (UCPel) e Fernanda Pedrotti Moreira (UCPel).

À FAPESC, CAPES, CNPq, LAMEB e UFSC, pelo apoio financeiro e infraestrutura.

Muito obrigado!

O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano.

Isaac Newton

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é reconhecido como um dos transtornos psiquiátricos mais prevalente e um dos principais responsáveis pela carga global de doenças. Evidências apontam que a inflamação pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia do TDM. Contudo, a abordagem terapêutica atual apresenta certas limitações que exigem estratégias inovadoras, incluindo a profilaxia dessa doença. O exercício físico tem se destacado por seu efeito antidepressivo terapêutico e profilático. Por outro lado, a agmatina, uma poliamina endógena, tem apresentado resultados promissores em modelos animais de depressão. Este trabalho busca avaliar o efeito profilático do exercício físico aeróbico (EF) e/ou agmatina (Agm), bem como de vesículas extracelulares (VEs) derivadas de animais exercitados frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS) e os mecanismos subjacentes a este efeito. No primeiro capítulo, camundongos *Swiss* machos foram submetidos a EF em esteira e/ou administração de Agm (5 mg/kg, p.o.). Após sete dias de *washout*, foi administrado LPS (0,83 mg/kg, i.p.), e os testes comportamentais e a coleta de tecido ocorreram após 24 horas. No segundo capítulo, animais C57BL/6 selvagens (*wild-type* – WT) e FNDC5/irisina (*knockout)* KO, machos e fêmeas, foram submetidos a EF de nado por 5 semanas, seguidos da caracterização comportamental e extração das VEs plasmáticas. As VEs derivadas de animais exercitados (VEs-ExWT e VEs-ExKO) e sedentários (VEs-Sed) foram administradas em camundongos C57BL/6 WT machos em uma concentração de $3{,}5x10^7$ partículas/injeção, em 6 injeções. Um dia após a última injeção, foi administrado LPS (0,83 mg/kg), e os testes comportamentais e a coleta de tecido ocorreram após 24 horas. No capítulo I foi observado que o LPS induziu um comportamento do tipo-depressivo e anedônico nos animais. Estes comportamentos foram prevenidos pelo EF e Agm, sozinhos ou em combinação. O LPS reduziu os parâmetros locomotores avaliados no teste do campo aberto (TCA) em todos os grupos. A administração de LPS induziu um aumento nos níveis de IL-1β no hipocampo e no cólon. A Agm e Agm+EF preveniram este aumento no hipocampo, e o EF e EF+Agm preveniram o aumento no cólon. No córtex frontal, o LPS reduziu a expressão de *Fndc5*, *Bdnf* e *zonulina-1,* não sendo prevenida pelos tratamentos. O aumento da expressão de *Nlrp3* foi prevenido pelo EF, Agm e EF+Agm, o aumento de *ASC* foi prevenido pela Agm e o aumento de *caspase-1* induzido pelo LPS no córtex frontal foi prevenido pela Agm e EF+Agm. Todos os grupos expostos ao LPS apresentaram aumento da expressão de *IL-1β* e redução da expressão de *IL-18* no córtex frontal. O LPS induziu aumento na permeabilidade do hipocampo, do córtex frontal e do cólon, e esses efeitos foram prevenidos pelo EF, Agm e EF+Agm. No capítulo II, os animais FNDC5 KO exercitados exibiram um comportamento do tipo-depressivo e prejuízo na memória. A administração de LPS induziu um comportamento do tipo-depressivo, prevenido pela administração de VEs-ExWT e VEs-ExKO. O LPS induziu um comportamento do tipo anedônico somente no grupo EVs-ExKO. O LPS reduziu todos os parâmetros no TCA, independentemente do tratamento. A expressão de *Fndc5* em todos os grupos administrados com LPS, e expressão de *Bdnf* no grupo PBS+LPS estava reduzida no hipocampo. Observou-se um aumento na expressão de *IL-1β* no hipocampo de animais VEs-ExWT+LPS. Estes resultados indicam que o EF e Agm, bem como VEs derivados de animais exercitados WT e KO parecem ter uma atividade profilática frente ao desenvolvimento do comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS.

Palavras-chave: Agmatina, Depressão; Exercício Físico; FNDC5/irisina; Lipopolissacarídeo, Vesículas extracelulares.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is recognized as one of the most prevalent psychiatric disorders and one of the leading contributors to the global burden of disease. Evidence suggests that inflammation may play an important role in the pathophysiology of MDD. However, current therapeutic approaches present certain limitations that require innovative strategies, including disease prophylaxis. Physical exercise has gained prominence due to its therapeutic and prophylactic antidepressant effects. On the other hand, agmatine, an endogenous polyamine, has shown promising results in animal models of depression. This study aimed to evaluate the prophylactic effect of aerobic physical exercise (PE) and/or agmatine (Agm), as well as extracellular vesicles (EVs) derived from exercised animals, on lipopolysaccharide (LPS)-induced depressive-like behavior and the mechanisms underlying this effect. In the first chapter, male Swiss mice were subjected to treadmill PE and/or Agm administration (5 mg/kg, p.o.). After seven days of washout, LPS (0.83 mg/kg, i.p.) was administered, and behavioral tests and tissue collection were performed 24 hours later. In the second chapter, wild-type (WT) and FNDC5/irisin knockout (FNDC5 KO) male and female C57BL/6 mice were subjected to swimming PE for five weeks, followed by behavioral characterization and plasma EV extraction. EVs derived from exercised animals (EVs-ExWT and EVs-ExKO) and sedentary animals (EVs-Sed) were administered to male C57BL/6 WT mice at a concentration of 3.5×10^7 particles/injection, in six injections. One day after the last injection, LPS (0.83 mg/kg) was administered, and behavioral tests and tissue collection were conducted 24 hours later. In Chapter I, LPS induced depressive-like and anhedonic-like behavior in the animals. These behaviors were prevented by PE and Agm, alone or in combination. LPS reduced locomotor parameters assessed in the open field test (OFT) in all groups. LPS administration increased IL-1β levels in the hippocampus and colon. Agm and Agm+PE prevented this increase in the hippocampus, while PE and PE+Agm prevented the increase in the colon. In the frontal cortex, LPS reduced the expression of *Fndc5*, *Bdnf*, and *zonulin-1*, which was not prevented by the treatments. The LPS-induced increase in *Nlrp3* expression was prevented by PE, Agm, and PE+Agm, the increase in *ASC* was prevented by Agm, and the increase in *caspase-1* in the frontal cortex was prevented by Agm and PE+Agm. All groups exposed to LPS showed increased *IL-1β* and reduced *IL-18* expression in frontal cortex. LPS increased permeability in the hippocampus, frontal cortex, and colon, and these effects were prevented by PE, Agm, and PE+Agm. In Chapter II, exercised FNDC5 KO animals exhibited depressive-like behavior and memory impairment. LPS administration induced depressive-like behavior, which was prevented by the administration of EVs-ExWT and EVs-ExKO. LPS induced an anhedonic-like behavior only in the EVs-ExKO group. LPS reduced all OFT parameters regardless of treatment. *Fndc5* expression was reduced in all LPS-treated groups, and *Bdnf* expression was reduced in the PBS+LPS group in the hippocampus. An increase in *IL-1β* expression was observed in the hippocampus of EVs-ExWT+LPS animals. These results indicate that PE and Agm, as well as EVs derived from exercised WT and KO animals, appear to exert prophylactic activity against the development of LPS-induced depressive-like behavior.

Keywords: Agmatine, Depression; Extracellular Vesicles; FNDC5/irisin; Lipopolysaccharide; Physical Exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de sinalização do inflamassoma e neuroinflamação. 20
Figura 2. Via metabólica da agmatina. 26
Figura 3. Mecanismo de ação rápido da agmatina. 27
Figura 4. Metabólitos induzidos pelo exercício físico e vias de sinalização no cérebro. 33
Figura 5. Delineamento experimental. 40
Figura 6. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS no peso e comportamento dos camundongos. 46
Figura 7. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS em parâmetros inflamatórios e de permeabilidade do hipocampo. 48
Figura 8. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS em parâmetros inflamatórios e de permeabilidade do cólon. 49
Figura 9. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS na expressão de Fndc5 e marcadores sinápticos no córtex frontal. 50
Figura 10. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS na permeabilidade e mRNA de proteínas de junção oclusiva no córtex frontal. 51
Figura 11. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS na expressão do mRNA de marcadores inflamatórios associados ao inflamassoma NLRP3 no córtex frontal. 53
Figura 12. Resumo dos resultados obtidos no capítulo 1. 63
Figura 13. Delineamento do protocolo de exercício físico e administrações de VEs. 66
Figura 14. Caracterização do comportamento, cognição e níveis de irisina nos camundongos WT e FNDC5 KO exercitados ou sedentários. 73
Figura 15. Rastreamento de nanopartícula das VEs derivadas do plasma de camundongos exercitados e sedentários. 74
Figura 16. Efeito profilático da administração de VEs derivadas de animais exercitados frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS. 77
Figura 17. Efeitos da administração de VEs de animais exercitados e LPS na expressão de *Fndc5*, *Bdnf* e citocinas pró-inflamatórias no hipocampo de camundongos. 78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Primers utilizados no estudo. 43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC – Arginina descarboxilase

Agm – Agmatina

AMPA – Ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico

ANOVA – Análise de variância

Akt – Proteína cinase B

Aβ – Peptídeo beta-amilóide

BDNF – Fator neurotrófico derivado do encéfalo

BHE – Barreira hematoencefálica

BI – Barreira intestinal

CPF – Córtex pré-frontal

CREB – Proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc

CRP – Proteína C reativa

DA – Doença de Alzheimer

DALYs – Anos de vida ajustados por incapacidade

DAMPs – Padrões moleculares associados a danos

DEPTOR – Proteína de interação com mTOR que contém o domínio DEP

df – graus de liberdade (do inglês *degree of freedon*)

EF – Exercício físico

EROs – Espécies reativas de oxigênio

ERK – Cinase regulada por sinal extracelular

FNDC5 – Proteína a jusante fibronectina tipo III contendo domínio 5

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GSK-3β – Glicogênio sintase cinase 3β

IFN-γ – Interferon gama

IL – Interleucina

IRSN – Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

LPS – Lipopolissacarídeo

mTOR – Alvo mecanístico da rapamicina

mTORC1 – mTOR complexo 1

NLR – Proteínas com domínio de ligação a nucleotídeos e repetições ricas em leucina

NLRP3 – Inflamassoma da família NLR contendo domínio pirina 3

NMDA – N-metil-D-aspartato

PAMPs – Padrões moleculares associados a patógenos

PGC-1α – Coativador 1α do receptor ativado pelo proliferador gama

PRR – Receptores de reconhecimento de padrões

PKA – Proteína cinase A

RIPA – tampão de ensaio de radioimunoprecipitação

SNC – Sistema nervoso central

STAT3 – Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3

TBS – Teste de borrifagem de sacarose

TCA – Teste do campo aberto

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TLR – Receptores do tipo Toll

TNF – Teste de nado forçado

TRO – Teste de reconhecimento de novo objeto

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

TrkB – Receptor da tropomiosina cinase B

TSC – Teste de suspensão pela cauda

TSPO – Proteína translocadora de 18 kDa

TXNIP - Proteína que interage com a tiorredoxina

VEs – Vesículas extracelulares

KO – *knockout*

ZO – Zonula occludens

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **16**
1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR 16
1.1.1 Inflamação como mecanismo de desenvolvimento do TDM **17**
1.1.2 Barreira Hematoencefálica e TDM **21**
1.1.3 Eixo intestino-cérebro e o TDM **23**
1.2 AGMATINA 24
1.3 EXERCÍCIO FÍSICO 28
1.3.1 A irisina como mediadora dos efeitos benéficos do exercício físico **31**
1.3.2 Vesículas extracelulares (VEs) como carreadoras dos efeitos benéficos do exercício físico **35**
2 JUSTIFICATIVA **36**
3 OBJETIVOS **37**
3.1 OBJETIVO GERAL 37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 37
3.2.1 Objetivos específicos – Capítulo I **37**
3.2.2 Objetivos específicos – Capítulo II **38**
4 MATERIAIS, MÉTODOS E RESULTADOS **38**
4.1 CAPÍTULO I - EFEITO PROFILÁTICO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM ASSOCIAÇÃO COM AGMATINA SOBRE O COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO E PARÂMETROS RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO NO CÓLON E HIPOCAMPO DE CAMUNDONGOS MACHOS 39
4.1.1 Introdução **39**
4.1.2 Materiais e métodos **39**
4.1.2.1 Animais *39*
4.1.2.2 Agentes Farmacológicos e tratamentos *40*
4.1.2.3 Protocolo de exercício físico *41*
4.1.2.4 Testes comportamentais *41*
4.1.2.5 Dosagem de Citocinas *42*
4.1.2.6 Análise de mRNA por PCR em tempo real *42*
4.1.2.7 Permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e barreira intestinal (BI) através do teste da Fluoresceína de Sódio *43*
4.1.2.8 Análise estatística *44*

4.1.3 Resultados 44
4.1.3.1 Efeito profilático do exercício físico em esteira e/ou agmatina no peso corporal e na prevenção do comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS 44
4.1.3.2 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina em marcadores inflamatórios e de permeabilidade no hipocampo 47
4.1.3.3 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina em marcadores inflamatórios e de permeabilidade no cólon 48
4.1.3.4 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina na expressão de marcadores sinápticos 50
4.1.3.5 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina na permeabilidade e expressão de marcadores da barreira hematoencefálica 51
4.1.3.6 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina na expressão de marcadores inflamatórios no córtex pré-frontal 52
4.1.4 Discussão 53
4.1.5 Conclusão 62
4.2 CAPÍTULO II – O PAPEL DA FNDC5/IRISINA NO EFEITO PROFILÁTICO DAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DO EXERCÍCIO FÍSICO FRENTE O COMPORTAMENTO DO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO PELO LPS 64
4.2.1 Introdução 64
4.2.2 Materiais e métodos 65
4.2.2.1 Animais 65
4.2.2.2 Tratamentos 66
4.2.2.3 Animais FNDC5 knockout (KO) 67
4.2.2.4 Exercício físico de nado 67
4.2.2.5 Isolamento de VEs 67
4.2.2.6 Análise de rastreamento de nanopartículas 68
4.2.2.7 Testes comportamentais 68
4.2.2.8 Análise de mRNA por PCR em tempo real 69
4.2.2.9 Genotipagem dos animais 70
4.2.2.10 Análise estatística 70
4.2.3 Resultados 71
4.2.3.1 Efeito do exercício físico de nado no comportamento, cognição e avaliação dos níveis de irisina nos camundongos WT e FNDC5 KO 71

4.2.3.2 Caracterização das VEs derivadas do plasma de camundongos WT e FNDC5 KO exercitados *74*
4.2.3.3 Avaliação da capacidade de VEs plasmáticas derivadas de camundongos WT e FNDC5 KO em prevenir o comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS *75*
4.2.3.4 Efeito de VEs derivadas de animais exercitados WT e FNDC5 KO na expressão de Fndc5, Bdnf e marcadores pró-inflamatórios no hipocampo de camundongos *78*
4.2.4 Discussão **79**
4.2.5 Conclusão **85**
5 CONCLUSÕES **86**
REFERÊNCIAS **88**
ANEXO A – ARTIGO DE REVISÃO: MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND GUT MICROBIOTA: ROLE OF PHYSICAL EXERCISE **106**
ANEXO B – ARTIGO DE REVISÃO: SHARED MECHANISMS IN DEMENTIA AND DEPRESSION: THE MODULATORY ROLE OF PHYSICAL EXERCISE **138**

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Os transtornos depressivos são os transtornos psiquiátricos com mais alta prevalência a nível mundial, afetando cerca de 332 milhões de pessoas globalmente (The Lancet Psychiatry, 2021; World Health Organization, 2023). Os transtornos depressivos figuraram como a segunda maior causa de anos vividos com deficiência (*years lived with disability*), afetando cerca de 56,3 milhões de pessoas. Corroborando com estes dados, ao avaliar os anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life-years* – DALYs), utilizado para quantificar tanto os anos perdidos devido à mortalidade prematura (*years of life lost*) quanto os anos vividos com deficiência, os transtornos depressivos aparecem em décimo segundo lugar no ranking de 2021, levando em consideração ambos os sexos combinados e todas as idades. É importante destacar que os transtornos depressivos apresentaram um aumento de 16,7% nos DALYs de 2010 para 2021 (The Lancet Psychiatry, 2021).

Os transtornos depressivos compreendem o transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior (TDM), transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substâncias/medicamentos, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outros transtornos depressivos especificados e transtorno depressivo não especificado (American Psychiatric Association, 2022). A característica comum a todos esses transtornos é a presença de humor deprimido, vazio ou irritável, acompanhado de alterações associadas que comprometem significativamente a capacidade funcional do indivíduo (por exemplo, alterações somáticas e cognitivas observadas no TDM e no transtorno depressivo persistente). As principais diferenças entre estes transtornos estão relacionadas à duração, ao momento de início e à etiologia presumida (American Psychiatric Association, 2022).

Dentre os transtornos depressivos, o TDM representa a condição clássica deste grupo. Este é um transtorno psiquiátrico multifatorial, caracterizado por episódios distintos com duração mínima de duas semanas, que envolvem alterações nítidas no afeto, na cognição e nas funções neurovegetativas, além de remissões entre os episódios. A característica essencial de um episódio depressivo maior é um período de pelo menos duas semanas durante o qual há humor deprimido ou anedonia, referente à perda de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades durante a maior parte do dia, praticamente todos os dias (American Psychiatric Association, 2022; Marx *et al.*, 2023). Indivíduos com TDM também apresentam maior risco de suicídio (Cai *et al.*, 2021), de desenvolver comorbidades físicas (por exemplo, cardiovasculares, diabetes e obesidade) (Penninx *et al.*, 2013) e de apresentar resultados

negativos em outros aspectos sociais da vida, como educação, emprego e relacionamentos pessoais (Campbell *et al.*, 2022).

O tratamento atual do TDM é amplamente baseado na hipótese monoaminérgica, no qual um desbalanço de monoaminas na fenda sináptica levaria ao desenvolvimento do TDM (Otte *et al.*, 2016). A hipótese monoaminérgica emergiu na década de 1950, e desempenhou papel fundamental no desenvolvimento dos tratamentos farmacológicos para o TDM. Esta hipótese tem como foco central o aumento dos níveis de monoaminas na fenda sináptica (bloqueando a recaptação ou a degradação das monoaminas), e levando ao desenvolvimento de fármacos que perduram até os dias atuais (Pitsillou *et al.*, 2020). Contudo, tratamentos baseados na hipótese monoaminérgica apresentam diversas limitações, como o longo período de tempo que os medicamentos levam para gerar seus efeitos, estimado entre três e quatro semanas. Além disso, cerca de 50% dos pacientes apresentam TDM refratário aos medicamentos antidepressivos clássicos (World Health Organization, 2023). Adicionalmente, estes fármacos apresentam diversos efeitos colaterais, o que dificulta a adesão ao tratamento (Marx *et al.*, 2023; Otte *et al.*, 2016). Com isto, a hipótese monoaminérgica do TDM apresenta-se demasiadamente simplista, e sugere que outros mecanismos independentes do desbalanço monoaminérgico também estão envolvidos na neurobiologia do TDM.

O TDM é um transtorno complexo cujos mecanismos ainda não foram completamente estabelecidos (Marx *et al.*, 2023). Contudo, diversas vias que afetam a neurobiologia do TDM têm sido amplamente investigadas. Essas vias incluem, entre outras, alterações genéticas e epigenéticas, distúrbios neuroendócrinos e imunológicos, comprometimentos da neuroplasticidade, principalmente no que diz respeito à neurogênese, e alterações no eixo microbiota-intestino-cérebro (Fries *et al.*, 2023).

1.1.1 Inflamação como mecanismo de desenvolvimento do TDM

Dentre os mecanismos estudados para elucidar a neurobiologia do TDM, diversas evidências apontam para uma forte relação entre os processos inflamatórios e o desencadeamento do TDM. As citocinas pró-inflamatórias periféricas podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e chegar ao sistema nervoso central (SNC), levando a ativação de células gliais, culminando em um processo de neuroinflamação e levando a uma alteração do comportamento e das emoções (Kouba *et al.*, 2024). O aumento de citocinas pró-inflamatórias também pode estar associado a outros mecanismos envolvidos no TDM, incluindo hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (do inglês *hypothalamic-pituitary-adrenal* – HPA), disfunção do sistema glutamatérgico, comprometimento da

neuroplasticidade, disbiose da microbiota intestinal e alterações no metabolismo (Fries *et al.*, 2023; Marx *et al.*, 2023).

É demonstrado que indivíduos com TDM apresentam níveis séricos mais elevados de marcadores inflamatórios (Osimo *et al.*, 2020), com destaque para a proteína C reativa (do inglês *C-reactive protein* – CRP), o fator de necrose tumoral alfa (do inglês *tumor necrosis factor alpha* – TNF-α), a interleucina (IL)-1β e a IL-6, sendo frequentemente observados em níveis elevados no sangue periférico (Miller; Raison, 2016). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no hipocampo e no córtex pré-frontal (CPF) foram relatados, tanto em estudos com animais quanto com seres humanos (Belleau; Treadway; Pizzagalli, 2019; Mittli, 2023). Estudos de imagem em seres humanos que passaram por um episódio depressivo grave observaram aumento da neuroinflamação no hipocampo e no CPF em comparação com controles saudáveis (Holmes *et al.*, 2018; Richards *et al.*, 2018; Setiawan *et al.*, 2015). Da mesma forma, a neuroinflamação aumentada no hipocampo, córtex frontal e córtex temporal, bem como memória prejudicada nos domínios de atenção e atraso, foi observada em pacientes com depressão que não apresentavam histórico prévio de medicação, quando comparados a controles saudáveis (Li; Sagar; Kéri, 2018). Contudo, é necessário cautela com os dados obtidos através de tomografia de emissão de pósitrons visando a proteína translocadora de 18 kDa (do inglês *18 kDa translocator proteins* – TSPO). Em humanos, a TSPO é uma proteína ubíqua, e pode ser expressa em diversos tipos celulares em condições basais. Neste caso, o aumento observado na tomografia pode refletir densidade celular, por exemplo, e não necessariamente uma reatividade microglial (De Picker et al., 2023).

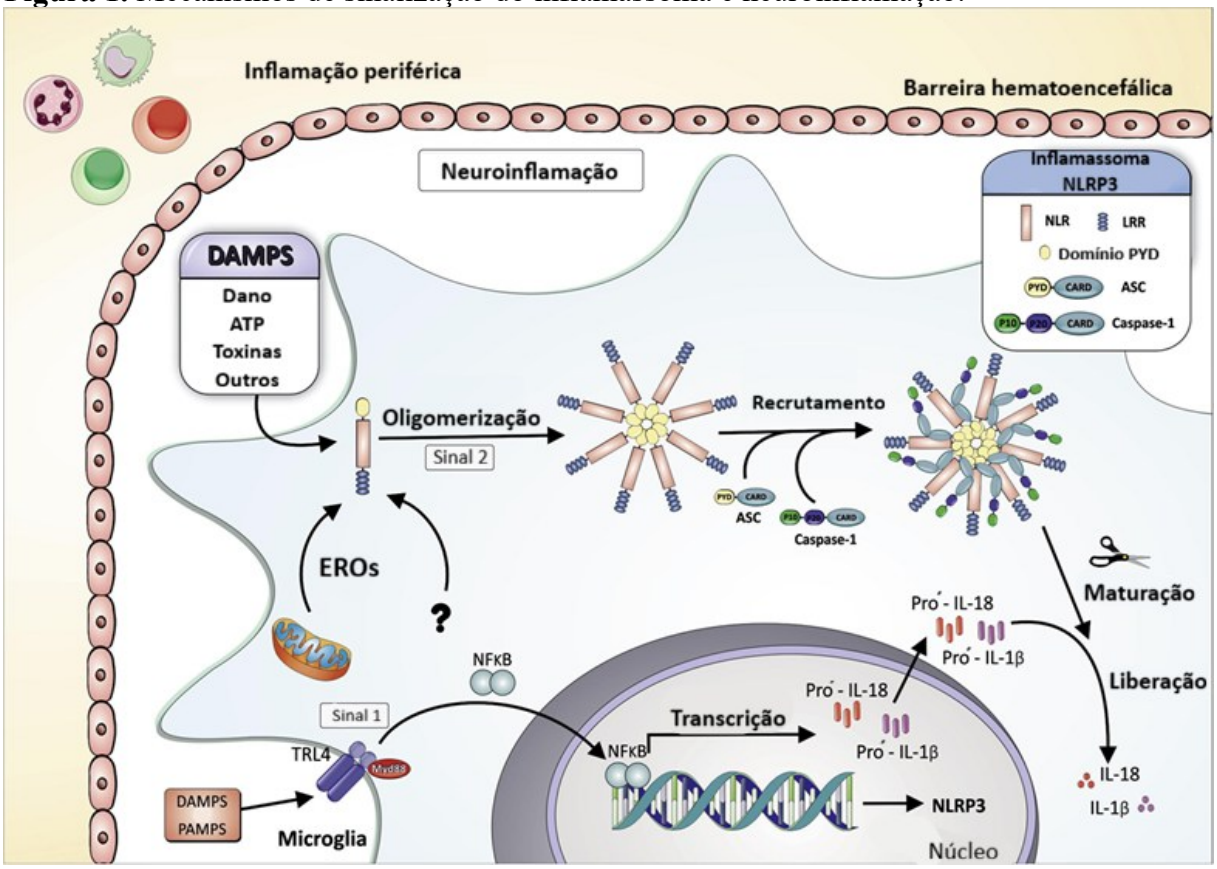
Está bem estabelecido que os mediadores pró-inflamatórios periféricos podem atingir o SNC, levando ao aumento da reatividade microglial, observado tanto em humanos, quanto em modelos animais (Colonna; Butovsky, 2017; Zrzavy *et al.*, 2019). A ativação das vias de sinalização inflamatória resulta em níveis reduzidos de fator neurotrófico derivado do encéfalo (do inglês *brain-derived neurotrophic factor* - BDNF), prejudicando assim os mecanismos relacionados à neuroplasticidade, podendo implicar no comprometimento cognitivo amplamente relatado em pacientes com TDM (Ahmad *et al.*, 2022). O grau e a natureza da reatividade microglial dependem da natureza e da gravidade da agressão. Em geral, a microglia pode assumir um fenótipo mais reativo caracterizado pelo espessamento e retração de seus ramos após a exposição a estímulos patogênicos. Nessa condição, a microglia libera citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, o que desencadeia a uma cascata de eventos inflamatórios que incluem ativação astrocítica e lesão neuronal (Kouba; Gil-Mohapel; S. Rodrigues, 2022).

As células do sistema imune inato, como as células microgliais, apresentam a capacidade de reconhecimento de patógenos através da expressão de receptores de reconhecimento de padrões (do inglês *pattern recognition receptors* – PRRs) (Lamkanfi; Dixit, 2014; Takeuchi; Akira, 2010). Os PRRs podem detectar estruturas microbianas específicas, chamadas de padrões moleculares associados a patógenos (do inglês *pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs), que podem ser lipoproteínas bacterianas, peptidoglicanos e endotoxinas, como lipopolissacarídeo (LPS) (Kodi *et al.*, 2024; Rudzki; Maes, 2020). Os PRRs também são capazes de detectar padrões moleculares associados a danos (do inglês *damage-associated molecular patterns* – DAMPs), como ATP, proteínas de choque térmico e cristais de ácido úrico (Kodi *et al.*, 2024; Rudzki; Maes, 2020).

Os PRRs podem ser subdivididos em duas maiores classes, conforme a sua localização subcelular (proteínas transmembrana e componentes intracelulares) (Lamkanfi; Dixit, 2014). Dentre as proteínas transmembrana, localizadas na membrana plasmática e nos endossomos da célula, destacam-se os receptores de lectina do tipo C e os receptores do tipo Toll (do inglês *Toll-like receptors* – TLRs). A segunda classe dos PRRs consiste em componentes intracelulares que incluem o receptor semelhante a RIG-I, o receptor semelhante ao AIM2 e as proteínas com domínio de ligação a nucleotídeos e repetições ricas em leucina (do inglês *nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing* – NLR). Muitos PRRs ao detectarem PAMPs e DAMPs ativam cascatas de sinalização que promovem a transcrição gênica mediada pelo fator nuclear-κB, proteína ativadora 1 e fatores reguladores do interferon (Takeuchi; Akira, 2010).

A ativação dos TLRs, como por exemplo a ativação do TLR4 pelo LPS, proporciona o desencadeamento de uma cascata de sinalização pró-inflamatória. Esta cascata culmina na transcrição de componentes do inflamassoma da família NLR contendo domínio pirina 3 (NLRP3), como o próprio NLRP3, ASC e pró-caspase 1. A ativação do inflamassoma NLRP3 na microglia representa um evento-chave na neuroinflamação devido ao aumento dos níveis de IL-1β e IL-18 que perpetuam o processo inflamatório no SNC (Kodi *et al.*, 2024; Kouba *et al.*, 2024). Quando o NLRP3 é ativado, ele modula a ativação da caspase-1, que, por sua vez, promove a maturação da pro-IL-1β e da pro-IL-18 na forma ativa (IL-1β e IL-18) na microglia (Figura 1). A produção e liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, uma consequência desse processo, contribuem para o desenvolvimento do TDM (Wang *et al.*, 2022).

Figura 1. Mecanismos de sinalização do inflamassoma e neuroinflamação.



Legenda: A ativação do inflamassoma depende de dois sinais. Primeiro, o reconhecimento de DAMPs ou PAMPs pelo TLR4 induz sua sinalização intracelular em células da microglia, o que leva à ativação e posterior translocação do fator de transcrição NF-κB para o núcleo, onde induz a transcrição de pró-IL-1β, pró-IL-18 e componentes do inflamassoma NLRP3. Um segundo sinal, como DAMPs, ROS e outros estímulos desconhecidos, são necessários para induzir a oligomerização de NLR, seguida pelo recrutamento da proteína adaptadora ASC e pelo recrutamento e ativação da caspase-1. Uma vez que a caspase-1 é clivada em sua forma ativa, o inflamassoma NLRP3 pode processar pró-IL-1β e pró-IL-18 em interleucinas maduras que podem ser liberadas pela célula e atuar como mediadores pró-inflamatórios. Fonte: Adaptado de Kaufmann *et al.* (2017).

A indução do comportamento do tipo-depressivo através da administração de LPS, e a subsequente ativação de cascatas pró-inflamatórias e ativação do inflamassoma NLRP3, tem se demonstrado um modelo promissor para avaliar a interação entre depressão e inflamação (Yin; John; Cadar, 2024). Além disso, o inflamassoma NLRP3 tem sido explorado como um potencial alvo terapêutico para o tratamento/prevenção do TDM, uma vez que sua inibição e/ou redução da expressão dessas proteínas estão associadas à melhora do comportamento do tipo-depressivo em modelos animais (Lyu *et al.*, 2022). Em camundongos que exibiram um comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS, a restauração da polarização da micróglia e a inibição do inflamassoma NLRP3, através da administração de um isoflavonoide, reverteu o

comportamento do tipo-depressivo nestes animais (Peng *et al.*, 2025). A administração de LPS também proporcionou um aumento nos níveis de IL-1β e IL-6 e reduziu o RNAm de *Bdnf* no hipocampo e no CPF de camundongos C57BL/6 (Rezaei *et al.*, 2024). De forma interessante, a ativação do circuito hipocampo-CPF medial melhorou a disfunção cognitiva induzida por LPS em camundongos C57BL/6 (Ge *et al.*, 2023).

Com base na modulação de respostas inflamatórias e neuromodulação, a capacidade de fármacos clássicos utilizados no tratamento do TDM em modular respostas inflamatórias foi investigada como um novo possível mecanismo de ação. Foi evidenciado que os fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6 e o TNF-α no soro de indivíduos com TDM (Patel; Keating; Dale, 2023). Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram a capacidade dos ISRS de reduzir citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF-α, interferon gama (IFN-γ) e IL-1β, além de proporcionar um aumento nos níveis da citocina anti-inflamatória IL-10 (Dafsari; Jessen, 2020; Patel; Keating; Dale, 2023). Um estudo demonstrou a capacidade de nove antidepressivos usuais (fluoxetina, paroxetina, mianserina, mirtazapina, venlafaxina, desvenlafaxina, amitriptilina, imipramina e agomelatina) em inibir a expressão de NLRP3 e os níveis de IL-1β e IL-18 em células mononucleares do sangue de pacientes com TDM e em células THP-1 estimuladas com ATP (Alcocer-Gómez *et al*., 2017). Adicionalmente, os antidepressivos fluoxetina, mirtazapina e imipramina reduziram os níveis de IL-1β no soro de animais que apresentavam comportamento do tipo-depressivo induzido por estresse por contenção (Alcocer-Gómez et al., 2017). Também foi observado que o SSRI fluoxetina inibe o inflamassoma NLRP3 por meio das vias proteína cinase B (do inglês *protein kinase B* – Akt)/transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (do inglês *signal transducer and activator of transcription* 3 – STAT3) e cinase regulada por sinal extracelular (do inglês *extracellular signal-regulated kinase* – ERK)/STAT3 em astrócitos obtidos de cultura primária, através de uma suspensão celular do córtex e hipocampo, obtidos de camundongos privados de sono (Xia *et al.*, 2018).

1.1.2 Barreira Hematoencefálica e TDM

A barreira hematoencefálica (BHE) constitui uma estrutura dinâmica e metabolicamente ativa, responsável pela regulação bidirecional do tráfego de íons, moléculas e células entre o sistema nervoso central (SNC) e a circulação sanguínea (Medina-Rodriguez; Beurel, 2022; Wu; Yin; Du, 2022). Ao separar o sangue do parênquima cerebral, a BHE restringe a entrada de citocinas inflamatórias periféricas, de células imunes e de fatores potencialmente neurotóxicos,

preservando, assim, a homeostase do microambiente neural e garantindo o funcionamento neuronal (Medina-Rodriguez; Beurel, 2022; Wu; Yin; Du, 2022).

Estruturalmente, a BHE é composta por células endoteliais cerebrais interligadas por proteínas de junção oclusiva (*tight junctions*), pericitos, prolongamentos astrocitários e componentes da matriz extracelular (Gryka-Marton; Grabowska; Szukiewicz, 2025). Desse modo, suas propriedades de barreira resultam da interação coordenada entre esses elementos e as células adjacentes, incluindo neurônios, microglia e células imunes periféricas. As proteínas de junção oclusiva desempenham papel central na manutenção da baixa permeabilidade, sendo fundamentais para o estabelecimento e a preservação das funções fisiológicas da BHE (Hashimoto; Campbell, 2020). As junções oclusivas são complexos multiproteicos compostos por proteínas transmembranares, incluindo diferentes membros da família das claudinas, ocludina, além de proteínas citoplasmáticas acessórias, como as proteínas da família zonula occludens (ZO-1, ZO-2 e ZO-3) (Wu; Yin; Du, 2022).

Evidências pré-clínicas e clínicas sugerem que a disfunção da BHE contribui para a patogênese do TDM (Greene; Hanley; Campbell, 2020; Menard *et al*., 2017). Por exemplo, foi relatada uma diminuição na expressão da claudina-5 no hipocampo pós-morte de indivíduos com TDM (Greene; Hanley; Campbell, 2020). Em concordância, outro estudo observou redução na expressão de claudina-5 no núcleo accumbens de pacientes com depressão (Menard *et al*., 2017). Neste mesmo estudo, a redução da integridade da BHE no núcleo accumbens de camundongos suscetíveis ao estresse induziu infiltração de interleucina (IL)-6 no parênquima encefálico e subsequente comportamento do tipo-depressivo (Menard *et al*., 2017). É importante destacar que fatores de risco para o TDM, como estresse oxidativo e neuroinflamação, podem exacerbar a ruptura da BHE, promovendo um agravo do TDM (Beurel; Toups; Nemeroff, 2020)

De modo geral, a neuroinflamação tem sido associada a alterações na permeabilidade da BHE. De fato, o processo inflamatório em células microgliais e astrocitárias resulta na síntese e liberação de numerosas quimiocinas e citocinas, incluindo IL-6, IL-1β e TNF-α, que afetam a integridade da BHE (Morris *et al*., 2018). Além dos mediadores pró-inflamatórios, as células gliais reativas promovem a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio, que por sua vez, também contribuem para um aumento na permeabilidade da BHE (Morris; Maes, 2014). Particularmente, as EROs sintetizadas pela microglia podem ativar vias de sinalização que induzem a ativação da metalopeptidases da matriz que remodelam o citoesqueleto e regulam negativamente a expressão de proteínas de junções oclusivas (Morris *et al*., 2018).

Adicionalmente, o lipopolissacarídeo (LPS) tem sido associado ao aumento da permeabilidade da BHE, embora alguns resultados permaneçam controversos, estima-se que mais da metade dos estudos relatem efeitos significativos do LPS sobre a integridade da BHE (Varatharaj; Galea, 2017). Estas diferenças entre os achados, podem estar, em parte, associadas a diferentes doses utilizadas de LPS, e diferentes linhagens de animas (Varatharaj; Galea, 2017). Diversos estudos demonstraram que o LPS aumenta a permeabilidade da BHE ao comprometer a integridade das junções oclusivas, reduzindo a expressão e alterando a distribuição, permitindo que substâncias potencialmente lesivas atravessem a BHE e induzam disfunções no SNC (Peng *et al*., 2021). É demonstrado que o LPS pode reduzir a quantidade de zonulina e claudina 5, além de romper as proteínas de adesão intercelular e clivar a cadherina (Alexandrov *et al*., 2020; Banks *et al*., 2015; Zhu *et al*., 2025). Além disso, é observado que a administração de LPS de *Escherichia coli* (*E. coli)* sorotipo O111:B4 induz a infiltração de neutrófilos no córtex cerebral de camundongos (Wu *et al*., 2020),

1.1.3 Eixo intestino-cérebro e o TDM

O eixo intestino-cérebro é um dos focos mais recentes no paradigma da neurociência, devido ao seu potencial para a compreensão de mecanismos envolvidos na saúde mental. O eixo intestino-cérebro também parece desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento do TDM (Dinan; Cryan, 2017). O epitélio intestinal, componente essencial da barreira intestinal (BI), é composto por enterócitos interligados por complexos juncionais, incluindo junções oclusivas, junções aderentes e desmossomas, que regulam a permeabilidade pela via paracelular (Rudzki; Maes, 2020).

A disfunção da BI, acompanhada do aumento na sua permeabilidade, comumente conhecida como intestino permeável (*leaky gut*), pode ser causada por diversos fatores estressores, tais como fatores ambientais, fatores imunológicos (incluindo citocinas pró-inflamatórias), e alterações relacionadas à microbiota intestinal, como a disbiose (Rudzki; Maes, 2020). O aumento da permeabilidade intestinal, induzida através de inflamação, por exemplo, permite que citocinas pró-inflamatórias, endotoxinas bacterianas (como LPS), componentes bacterianos metabólicos e imunoglobulinas extravasem do intestino para a corrente sanguínea, eventualmente atingindo e comprometendo a integridade da BHE e entrando no cérebro, onde podem promover neuroinflamação (Liang; Wu; Jin, 2018).

A relação entre TDM e inflamação intestinal crônica é bem perceptível. A prevalência dos sintomas do TDM em indivíduos com doença inflamatória intestinal é de aproximadamente 21% a 25,2%. Já a prevalência do TDM clinicamente diagnosticado na população com doença

intestinal crônica aproxima-se de 15,2% (Bisgaard *et al*., 2022). Em animais, estudos pré-clínicos observaram que a indução da colite em camundongos através da administração de dextran sulfato de sódio induz o desenvolvimento do comportamento do tipo-depressivo. O comportamento do tipo-depressivo é acompanhado pelo aumento da expressão de TNF-α e IL-6 no reto e no hipocampo, bem como diminuição da neurogênese hipocampal (Takahashi *et al*., 2019), e pela redução de zonulina-1, claudina 5 e ocludina no hipocampo (Wadie *et al*., 2023)

O LPS também parece ter um papel importante na permeabilidade intestinal associada ao TDM. Especificamente, a permeabilidade intestinal permite a translocação de LPS presente na membrana externa das bactérias Gram-negativas do intestino para a circulação. O LPS, por sua vez, ativa várias células imunológicas, levando ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias e inflamação sistêmica de baixo grau (Jayashree *et al*., 2014; Maes; Kubera; Leunis, 2008). É relatado aumento de LPS plasmático em sujeitos com diabetes mellitus tipo 2. Além disso, uma correlação positiva entre a atividade do LPS com a zonulina-1, TNF-α e IL-6 foi observada nestes sujeitos (Jayashree *et al*., 2014). De outro modo, a prevalência e concentração de imunoglobulinas (IgM e IgA) séricas contra o LPS de enterobactérias é significativamente maior em indivíduos com TDM do que em controles saudáveis (Maes; Kubera; Leunis, 2008). É também relatado que a combinação de interações conjugais hostis com um histórico de transtorno de humor foi associada a maior razão de proteína ligante ao LPS/linfócitos T CD4 na circulação, quando comparados a controles (Kiecolt-Glaser *et al*., 2018). Adicionalmente, indivíduos com maiores razões de proteína ligante ao LPS/linfócitos T CD4 na circulação foram associados com maior produção de proteína C reativa, sugerindo um ambiente pró-inflamatório por meio do aumento da permeabilidade intestinal nos indivíduos com o casamento conturbado como fator estressor, e histórico de transtorno de humor (Kiecolt-Glaser *et al*., 2018).

Apesar da disponibilidade de tratamentos e tentativas de novas terapias, é importante reconhecer que as terapias atuais para a depressão possuem diversas limitações. Estas incluem o início tardio do efeito antidepressivo, os efeitos adversos associados ao tratamento, bem como a falha na remissão da depressão em cerca de 30% dos pacientes mesmo após várias tentativas de tratamento (Marx *et al.*, 2023; Otte *et al.*, 2016). Nesse cenário, novas abordagens também têm sido investigadas para o tratamento e/ou prevenção da depressão.

1.2 AGMATINA

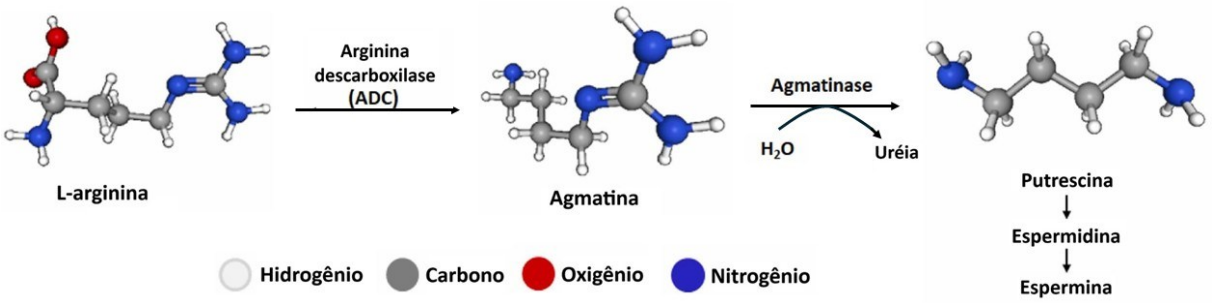
Outras estratégias também vêm sendo investigadas para contornar a limitada eficácia dos tratamentos atuais frente ao TDM. O ano de 2000 foi fundamental para uma nova visão

sobre a farmacoterapia do TDM, na qual foi observado pela primeira vez que uma dose única de cetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (do inglês *N-methyl-D-aspartate* – NMDA), produziu uma resposta antidepressiva rápida e sustentada em pacientes com TDM (Berman *et al.*, 2000). Diversos estudos subsequentes reforçaram esta descoberta, demonstrando que uma dose única de cetamina provoca efeitos antidepressivos rápidos e de longa duração, mesmo em pacientes resistentes ao tratamento convencional e com ideação suicida (DiazGranados *et al.*, 2010; Price *et al.*, 2009; Zarate *et al.*, 2006). No entanto, embora tenha sido considerado um grande avanço na farmacoterapia do TDM, o uso de cetamina apresenta limitações que incluem potencial para abuso, efeitos psicotomiméticos, tolerância e neurotoxicidade com o uso repetido (Behrens *et al.*, 2007). Apesar das suas limitações, mas devido ao seu potencial inovador, a cetamina surgiu como um protótipo para novos agentes antidepressivos.

Neste contexto, a agmatina, uma molécula endógena tem sido estudada quanto ao seu efeito antidepressivo clássico e rápido, efeito neuroprotetor e efeito em doenças neurodegenerativas (Katariya *et al.*, 2024; Saha *et al.*, 2023; Watts *et al.*, 2019). A agmatina apresenta efeito do tipo-antidepressivo rápido semelhante a cetamina em modelos murinos (Neis, *et al*., 2016a, Neis *et al*., 2018), além de potencializar o efeito da cetamina quando administrada em combinação de doses sub-efetivas (0,01mg/kg + 0,1 mg/kg, respectivamente), reduzindo o tempo de imobilidade em camundongos *Swiss* machos controle no teste de suspensão pela cauda (TSC) (Freitas *et al*., 2020). Adicionalmente, também é sugerido que a agmatina apresenta mecanismo de ação semelhante a cetamina, sendo responsável tanto pelo efeito da agmatina *per se*, quanto pelo efeito sinérgico da combinação de doses subefetivas de agmatina e cetamina (Freitas *et al*., 2020, Valverde *et al*., 2021).

A agmatina é uma amina catiônica produzida a partir da descarboxilação da L-arginina, em uma reação catalisada pela enzima arginina descarboxilase (ADC) e convertida em ureia e putrescina pela enzima agmatinase (Figura 2) (Reis; Regunathan, 2000). Apresenta-se como um intermediário na biossíntese de poliaminas, via que contempla a síntese de neurotransmissores como o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) (Feng; Halaris; Piletz, 1997; Raasch *et al.*, 1995). Além disto, está amplamente distribuída em tecidos humanos, incluindo o cérebro, onde é postulada como um neuromodulador, sendo captada pelos terminais do axônio pré-sináptico, armazenada nas vesículas sinápticas, e liberada na despolarização da membrana (Neis *et al.*, 2017).

Figura 2. Via metabólica da agmatina.



Legenda: A agmatina é formada através da descarboxilação da L-arginina pela enzima arginina descarboxilase. A agmatina pode ser degradada em putrescina através da ação da enzima agmatinase, com a liberação de uréia. Fonte: adaptado de Saha *et al.* (2023).

Foi evidenciado que a agmatina exerce efeitos neuroprotetores em modelo de doença de Parkinson em roedores (Gilad *et al.*, 2005; Matheus *et al.*, 2012), em cultura de células granulares cerebelares e hipocampais submetidas a neurotoxicidade induzida por glutamato e/ou NMDA (Olmos *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2006) e corticosterona (Tavares *et al.*, 2018). A agmatina também fornece efeitos neuroprotetores em modelos de DA em ratos, induzida por Aβ 25-35 (Bergin; Liu, 2010), protege contra o comprometimento de memória induzido por estreptozotocina (Moosavi *et al.*, 2014) e LPS (Zarifkar *et al.*, 2010). Os mecanismos subjacentes a esses efeitos neuroprotetores da agmatina incluem propriedades antiexcitotóxicas, antioxidantes, antiapoptóticas e pró-sobrevivência (Katariya *et al.*, 2024; Saha *et al.*, 2023; Watts *et al.*, 2019).

Diversos estudos pré-clínicos realizados em nosso laboratório forneceram evidências claras de que a agmatina também possui um efeito tipo-antidepressivo (Freitas *et al.*, 2016, 2020; Neis *et al.*, 2016a; Neis *et al.*, 2016b; Neis *et al.*, 2014; Olescowicz *et al.*, 2018, 2020; Zomkowski *et al.*, 2002). Zomkowski *et al*. (2002) mostraram pela primeira vez os efeitos tipo-antidepressivos da agmatina em testes comportamentais preditivos de atividade antidepressiva em camundongos, como o teste de nado forçado (TNF) e o TSC (Zomkowski *et al.*, 2002). Foi observado também que a agmatina administrada cronicamente melhora o comportamento do tipo-depressivo decorrente da administração crônica de corticosterona (Freitas *et al.*, 2016; Olescowicz *et al.*, 2018, 2020). Adicionalmente, o tratamento por 6 semanas com agmatina foi capaz de normalizar os níveis de citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 em modelo de comportamento depressivo induzido por estresse de contenção, e evitou o comportamento do tipo-depressivo em animais expostos a estresse crônico imprevisível, ao suprimir o inflamassoma NLRP3 e IL-1β (Sahin Ozkartal *et al.*, 2019). Além disto, também foi demonstrado que a agmatina atua na neuroinflamação, visto que atenuou o aumento das

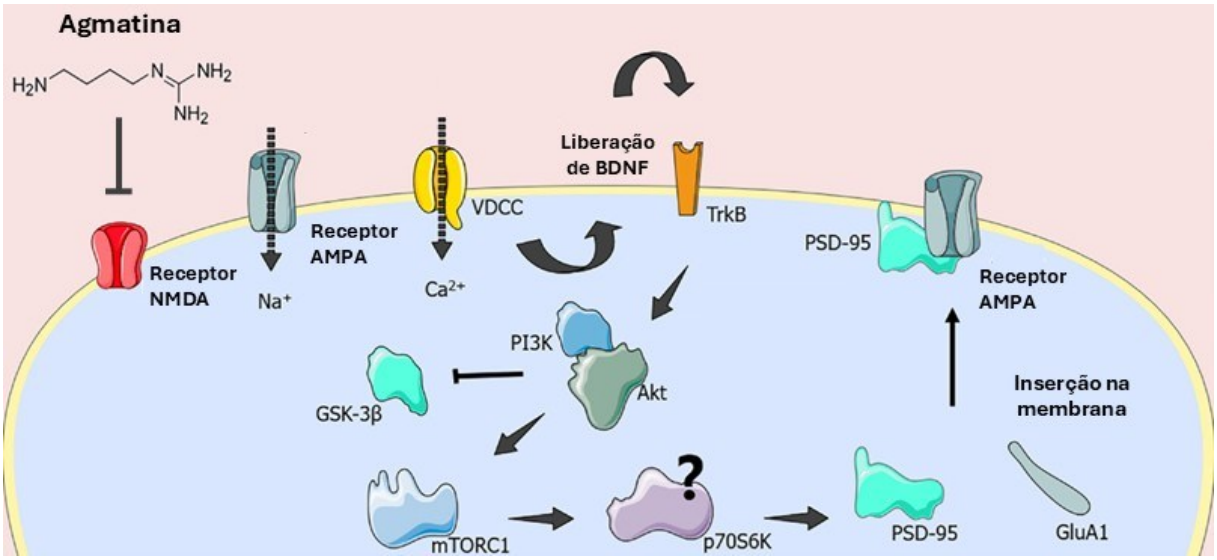
citocinas pró-inflamatórias (IL-1β e TNF-α) a nível cerebral, em modelo de inflamação induzida por LPS (Gawali *et al.*, 2016).

Estudos subsequentes elucidaram vários alvos moleculares do efeito antidepressivo da agmatina, como a modulação da mTOR complexo 1 (mTORC1), canais de K^+, via do óxido nítrico, e receptores de neurotransmissores, como o ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico (AMPA), receptores NMDA, receptores GABAérgicos, receptores de serotonina e receptores do sistema opioide (Valverde; Camargo; Rodrigues, 2021; Watts *et al.*, 2019). Além disso, a administração de agmatina por 21 dias causa um efeito tipo-antidepressivo dependente da fosforilação da proteína cinase A (do inglês *protein kinase A* – PKA), Akt, glicogênio sintase cinase 3β (do inglês *glycogen synthase kinase 3 beta* – GSK-3β) e ERK1/2, com a ativação subsequente do CREB e transcrição do BDNF (Freitas *et al.*, 2014). A resposta do tipo antidepressiva induzida pela agmatina após sua administração subcrônica também foi associada à expressão de proteínas sinápticas, bem como à manutenção dos astrócitos e da reatividade microglial (Freitas *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que estudos do nosso laboratório também demonstraram o efeito do tipo-antidepressivo rápido da agmatina em modelos de roedores. Uma única administração de agmatina de forma semelhante à cetamina é capaz de reverter o comportamento do tipo-depressivo induzido tanto por estresse crônico imprevisível (Neis *et al.*, 2016a), como pela administração crônica de corticosterona em camundongos (Neis *et al.*, 2018).

Estudos realizados em nosso laboratório demonstraram os mecanismos pelos quais a agmatina exerce seu efeito do tipo-antidepressivo rápido (Figura 3). Foi evidenciado que este efeito é dependente da inibição dos receptores NMDA, bem como a ativação dos receptores AMPA e TrkB (Neis *et al.*, 2015; Neis *et al.*, 2016b). A administração de uma dose única de agmatina é capaz de elevar os níveis de BDNF no CPF de camundongos, tendo seu efeito do tipo-antidepressivo no TSC abolido através da inibição do BDNF. A agmatina também exerce seu efeito do tipo-antidepressivo ao modular a via de sinalização PI3K/Akt/GSK-3β/mTOR. Estas respostas comportamentais foram acompanhadas por um aumento no imunoconteúdo de BDNF, GluA1 e PSD-95 no CPF de camundongos (Neis *et al.*, 2016b; Valverde; Camargo; Rodrigues, 2021).

Figura 3. Mecanismo de ação rápido da agmatina.



Legenda: Mecanismos pelos quais a agmatina exerce seu efeito do tipo-antidepressivo rápido. O efeito antidepressivo induzido pela administração de agmatina no teste de suspensão pela cauda envolve a inibição dos receptores NMDA e depende da ativação dos receptores AMPA e TrkB. Este efeito também está associado à ativação das vias de sinalização intracelular PI3K/Akt/GSK-3β/mTOR. As alterações comportamentais são acompanhadas por um aumento no imunoconteúdo de BDNF, da subunidade GluA1 do receptor AMPA e de PSD-95 no córtex pré-frontal dos camundongos. Fonte: adaptado de Valverde; Camargo; Rodrigues, 2021.

1.3 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico representa uma importante estratégia não farmacológica e de fácil acesso à população em geral. É amplamente documentada a capacidade do exercício físico em melhorar a qualidade de vida em geral e mitigar o impacto de várias doenças (Pedersen; Saltin, 2015). Em particular, o exercício físico tem demonstrado ter um impacto benéfico na saúde mental, com potencial para melhorar os resultados em uma série de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, incluindo o TDM (de Almeida; Gomes da Silva; Marques, 2020; Pearce *et al.*, 2022; Souza *et al.*, 2023). O exercício físico também foi identificado como uma ferramenta terapêutica potencial para a prevenção, retardo e tratamento do declínio cognitivo, que é uma característica importante no TDM, demonstrando a capacidade de melhorar a função cognitiva geral (Aghjayan *et al.*, 2022; Erickson *et al.*, 2019; Garrett *et al.*, 2024). No entanto, enquanto alguns estudos observaram um efeito benéfico, outros não conseguiram detectar uma influência ou documentaram apenas um efeito menor do exercício físico na cognição (Ciria *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2025). As discrepâncias nas conclusões sobre os efeitos do exercício físico podem ser devidas ao fato de que diferentes regimes de treinamento físico provocam respostas variáveis, enquanto fatores genéticos e ambientais também podem ser identificados como contribuintes para a variabilidade na resposta ao treinamento físico (Ross *et al.*, 2019). Em

contrapartida, a inatividade física tem sido associada a um risco aumentado de desenvolver depressão e demência (Huang *et al.*, 2020; Livingston *et al.*, 2020).

Pesquisas demonstraram que o exercício físico mitiga eficazmente uma série de comorbidades fisiológicas associadas ao TDM, incluindo doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e hipertensão (Pedersen; Saltin, 2015; Zouhal *et al.*, 2022). A capacidade do exercício físico de tratar e/ou prevenir comorbidades associadas ao TDM contribui para uma redução da carga alostática nas pessoas. A carga alostática refere-se à ativação de vias de estresse crônico implicadas no "desgaste" sofrido pelo corpo e pelo cérebro em resposta à exposição progressiva a eventos adversos menores ou maiores ao longo da vida (De Felice; Gonçalves; Ferreira, 2022). Por sua vez, um aumento da carga alostática demonstrou contribuir para o desenvolvimento do TDM. Sendo assim, a prática de exercícios físicos tem a capacidade de exercer um efeito preventivo no desenvolvimento do TDM, ao prevenir/tratar suas comorbidades, levando a uma redução da carga alostática (De Felice; Gonçalves; Ferreira, 2022; Livingston *et al.*, 2020). De fato, os efeitos antidepressivos da atividade física são consistentemente relatados, além da sua capacidade de ser uma ferramenta estratégia na prevenção ao TDM (Schuch *et al.*, 2018). Outros estudos também demonstram que a inserção do exercício físico junto a farmacoterapia e psicoterapia vêm se mostrando útil na redução dos sintomas de depressão (Kvam *et al.*, 2016; Schuch *et al.*, 2016).

Durante o exercício físico, a indução da síntese e liberação de exercinas, como miocinas (incluindo irisina, catepsina B e IL-6), fatores neurotróficos (como BDNF, fator de crescimento semelhante à insulina 1 e fator de crescimento endotelial vascular) e moléculas derivadas do tecido adiposo (adiponectina) podem contribuir para o início de cascatas neuromoduladoras (Pedersen, 2019). Essas miocinas e fatores neurotróficos podem atuar diretamente no SNC, contribuindo para a plasticidade sináptica, diferenciação e função neuronal. Além disso, eles também possuem a capacidade de exercer seus efeitos benéficos ao SNC de forma indireta, através da modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro por exemplo (Souza *et al.*, 2023).

O exercício físico possui a capacidade de promover a neurogênese hipocampal adulta. Um dos principais mecanismos responsáveis é o aumento do aporte de neurotrofinas para o SNC (Gruhn *et al.*, 2021; Liu; Nusslock, 2018; Saraulli *et al.*, 2017). Dentre as neurotrofinas, o BDNF ganha maior destaque, devido a diversos estudos relatarem sua redução em indivíduos com TDM, e sendo diretamente relacionado com a cognição. O BDNF é essencial para a regulação dos processos de neurogênese, como a proliferação celular, diferenciação, maturação e plasticidade (Liu; Nusslock, 2018). Estudos tem demonstrado que a expressão de BDNF é aumentada após a prática de exercício físico (de Azevedo *et al.*, 2019; Håkansson *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação do BDNF a nível de SNC se dá através da sua ligação ao receptor da tropomiosina cinase B (do inglês *tropomyosin-related tyrosine kinase B* (TrkB) receptor) que leva a estimulação da via de sinalização fosfatidilinositol 3-cinase (do inglês *phosphoinositide 3-kinase* – PI3K)/Akt alvo mecanístico da rapamicina (do inglês *mechanistic target of rapamycin* – mTOR), levando a ativação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (do inglês *cAMP response element-binding protein* – CREB) (Gruhn *et al.*, 2021; Huang; Fingar, 2014). Após sua fosforilação no núcleo, o CREB promove a transcrição de fatores pró-neurogênicos e pró-sobrevivência, que, por sua vez, podem levar a uma melhora do TDM (Gubert; Hannan, 2021).

Além disto, foi proposto que o exercício físico protege contra a inflamação crônica e aguda através do aumento da produção e liberação de miocinas na circulação, levando a um efeito anti-inflamatório. Foi demonstrado que o exercício físico induz a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a clássica IL-10, bem como a IL-6 liberada pelas fibras musculares através de uma via independente do TNF-α. Além disso, o exercício físico de baixa a moderada intensidade inibe a produção de mediadores pró-inflamatórios, como TNF-α, IL-1β, IL-18, CRP e inflamassoma NLRP3 (Pedersen, 2019; Petersen; Pedersen, 2005; Ross *et al.*, 2019).

O impacto do exercício físico nos processos inflamatórios depende das características específicas do regime de exercícios, incluindo sua intensidade e duração, bem como as características individuais do indivíduo. Embora tenha sido demonstrado que exercícios físicos de intensidade moderada têm efeitos anti-inflamatórios, exercícios de alta intensidade induzem respostas inflamatórias (Wang *et al.*, 2023). Em seres humanos saudáveis, observou-se que o exercício agudo induz uma elevação transitória nos marcadores pró-inflamatórios. No entanto, o exercício físico a longo prazo pode potencialmente levar a uma redução nos marcadores pró-inflamatórios e a um aumento nos marcadores anti-inflamatórios por meio da ação de adaptações moduladoras (Cerqueira *et al.*, 2020). Observou-se que uma única sessão de exercício aeróbico máximo provoca um aumento comparável nas células inflamatórias (leucócitos, granulócitos, linfócitos e monócitos) em indivíduos com TDM e controles saudáveis (Boettger *et al.*, 2010). Da mesma forma, outro estudo que realizou um desafio de exercício físico com carga máxima demonstrou um aumento significativo nos níveis plasmáticos de IL-8, IL-6 e TNF-α, com uma diminuição concomitante de IL-4, tanto no grupo deprimido quanto no grupo controle (Hallberg *et al.*, 2010).

Estudos *in vivo* em roedores também corroboram a noção de que o exercício físico desempenha um papel fundamental na regulação dos processos inflamatórios. Um estudo que transferiu plasma de camundongos machos submetidos a corrida voluntária por 28 dias para

camundongos que não praticavam exercícios mostrou que essa estratégia evocou os efeitos benéficos do exercício físico na neurogênese e melhorou a aprendizagem contextual e a memória dos camundongos no paradigma de condicionamento ao medo, além de melhorar seu desempenho no labirinto aquático de Morris. Além disso, essas infusões reduziram a neuroinflamação induzida por LPS no hipocampo. A depleção de clusterina, uma proteína inibidora do complemento, anulou as propriedades anti-inflamatórias do plasma de camundongos exercitados (De Miguel *et al.*, 2021). Da mesma forma, outro estudo observou que a intervenção precoce com 2 semanas de exercício físico em esteira inibiu a ativação microglial e suprimiu os níveis de C5b-9 através de uma regulação positiva da clusterina, levando a inibição da via do complemento (Wei *et al.*, 2023).

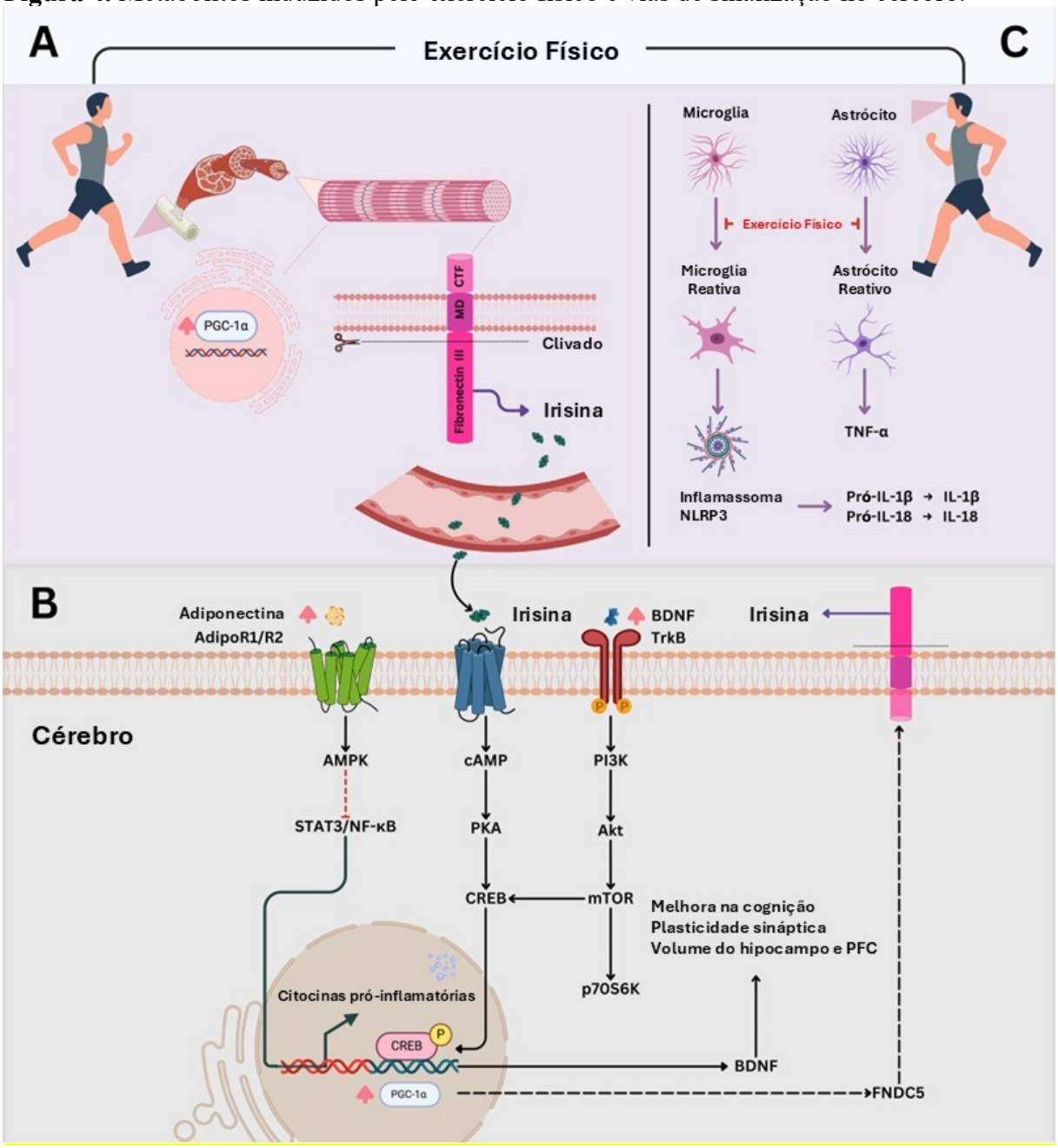
Em um modelo de doença de Alzheimer (DA) induzido pela administração intracerebroventricular de peptídeo beta amiloide (Aβ)1-40, quatro semanas de exercícios em esteira impediram o desenvolvimento de comportamento do tipo-depressivo e o aumento induzido por Aβ1-40 de Iba-1, proteína que interage com a tiorredoxina (do inglês *thioredoxin-interacting protein* – TXNIP) e ativação do inflamassoma NLRP3 no hipocampo (Rosa *et al.*, 2021). De fato, o exercício físico parece apresentar um efeito profilático no comportamento do tipo-depressivo. Um estudo realizado por Zhang *et al.* (2024) demonstrou que 3 meses de exercício físico de natação, começando a partir de 1 mês de idade, reduz a resposta de citocinas e atenua a sepse através da diminuição dos níveis séricos de TNF-α e IL-1β e da redução da infiltração de células inflamatórias no fígado, em camundongos expostos a desafio com LPS após um intervalo de 11 meses sem praticar exercício físico (Zhang *et al.*, 2024). Foi demonstrado que o exercício de resistência profilático previne o aumento da densidade de P2X7R, NLRP3, caspase-1, IL-6, IL-1β e TNF-α no hipocampo e no CPF de ratos Wistar machos (Miron *et al.*, 2023).

1.3.1 A irisina como mediadora dos efeitos benéficos do exercício físico

Diversas evidências apontam a irisina como uma das principais miocinas produzidas durante o exercício físico. O exercício físico regula positivamente a via do coativador 1α do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomas (do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* – PGC-1α), levando ao aumento da expressão a jusante da proteína 5 contendo o domínio tipo III da fibronectina (do inglês *fibronectin type III domain-containing protein 5* – FNDC5), que pode ser clivada e secretada do músculo para a corrente sanguínea na forma da miocina irisina (de Freitas; Lourenco; De Felice, 2020; Souza *et al.*, 2023). Evidências apontam que a irisina possui a capacidade de atravessar a BHE e chegar

ao cérebro, local no qual induz seus efeitos positivos na saúde cerebral (Islam *et al*., 2021) (Figura 4). Foi demonstrado que o exercício físico aumenta a expressão de *Fndc5* no hipocampo de camundongos, resultando na expressão de *Bdnf* em um mecanismo dependente de PGC-1α, levando a um processo de neurogênese (Wrann *et al.*, 2013). As propriedades pró-neurogênicas do BDNF são particularmente relevantes no contexto da depressão, uma vez que os distúrbios na neurogênese têm sido correlacionados com déficits comportamentais observados em modelos animais de depressão (Flores *et al.*, 2022). Este efeito do exercício físico se assemelha aos efeitos dos antidepressivos, uma vez que a neurogênese parece mediar, pelo menos em parte, os efeitos comportamentais desses fármacos (Santarelli *et al.*, 2003). A administração central de irisina também demonstrou possuir um efeito semelhante ao antidepressivo em camundongos, através de um mecanismo que parece envolver a regulação positiva de genes relacionados à neuroplasticidade (Siteneski *et al.*, 2018). A administração de irisina também demonstrou capacidade de melhorar o comportamento do tipo-depressivo e regular o metabolismo energético em ratos submetidos a protocolo de estresse crônico imprevisível (Wang; Pan, 2016). Também é reportado que animais FNDC5/irisina KO, submetidos ou não a estresse crônico imprevisível leve (do inglês *chronic unpredictable mild stress* – CUMS), apresentaram comportamentos do tipo-depressivo e ansioso (Liu *et al.*, 2023) e animais FNDC5/irisina KO submetidos ao CUMS desenvolveram comportamento do tipo-depressivos mais graves do que camundongos selvagens (*wild-type* – WT) (Hu *et al.*, 2023).

Figura 4. Metabólitos induzidos pelo exercício físico e vias de sinalização no cérebro.



Legenda: No músculo esquelético, o exercício físico induz a expressão de PGC-1α, o que leva ao aumento da produção de FNDC5, que por sua vez é clivado em irisina e liberada na corrente sanguínea (A). A irisina pode atravessar a barreira hematoencefálica e ativar seu receptor, induzindo a via cAMP/PKA/CREB a jusante, o que leva à produção e elevação dos níveis de BDNF no sistema nervoso central (SNC). O BDNF interage com o receptor TrkB, ativando a via de sinalização PI3K/Akt/CREB, que induz a produção de BDNF. Além disso, a estimulação da via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K leva à síntese de proteínas sinápticas. No SNC, um aumento da adiponectina e a ativação do adipoR1/R2 levam à ativação da AMPK, resultando na inibição da via NF-kB/STAT3, que diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias. O exercício físico também induz a expressão de PGC-1α, que por sua vez leva a um aumento de FNDC5 e irisina no SNC (B). Além disso, o exercício físico também pode inibir a ativação microglial e a reatividade astrocítica no SNC, reduzindo assim a neuroinflamação (C). Coletivamente, esses mecanismos induzidos pelo exercício físico contribuem para a plasticidade sináptica, que por

sua vez leva à melhora da função cognitiva e ao aumento do volume do hipocampo e do CPF. Fonte: adaptado de Souza; Rodrigues; De Felice, 2025.

Corroborando estes achados, um estudo recente evidenciou que a irisina desempenha um papel fundamental na regulação da função cognitiva no contexto do exercício físico. Este efeito foi observado através da deleção genética de *Fndc5/irisina* em camundongos, o que resultou em prejuízos na função cognitiva no contexto do exercício, envelhecimento e DA. Além disso, demonstrou-se que a administração periférica de irisina resulta no aumento da irisina central, o que é suficiente para melhorar tanto o déficit cognitivo quanto a neuropatologia em modelos de camundongos com DA (Islam *et al.*, 2021). Foi demonstrado também que os níveis de FNDC5/irisina estão diminuídos no hipocampo e no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com DA e em idosos com depressão (Gonçalves *et al.*, 2023; Lourenco *et al.*, 2019). Também foi observado uma redução na expressão de *Fndc5* no córtex pré-frontal pós-morte de indivíduos com depressão (Lima-Filho *et al.*, 2023).

De forma semelhante, verificou-se que os níveis de irisina estavam diminuídos no hipocampo de camundongos APP/PS1, bem como de camundongos WT, aos quais foi administrado peptídeo Aβ solúvel, representando dois modelos distintos de DA (Lourenco *et al.*, 2019). Em humanos, foi observada uma correlação positiva entre os níveis de irisina no líquido cefalorraquidiano e no soro, na eficiência cognitiva global, bem como em domínios cognitivos específicos, incluindo memória, funções executivas, atenção, habilidades visuoespaciais e linguagem (Pignataro *et al.*, 2025). É digno de nota que a restauração dos níveis de irisina central ou periférica, alcançada por meio de exercícios físicos ou manipulação molecular, resultou no aumento da plasticidade sináptica e da memória em modelos de DA em camundongos (Lourenco *et al.*, 2019). Da mesma forma, demonstrou-se que um aumento nos níveis periféricos e centrais de irisina por meio de exercícios de natação melhora o comprometimento da memória induzido por hipoperfusão cerebral crônica, a função motora e comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão. Essa melhora é alcançada por meio da inibição da apoptose neuronal hipocampal e da ativação microglial (Xiao *et al.*, 2025).

De forma interessante, a irisina também parece exercer seus efeitos positivos suprimindo a inflamação. Em um recente estudo, a irisina foi usada frente ao comprometimento cognitivo inflamatório induzido por LPS em camundongos. A administração de irisina melhorou a função cognitiva e a aprendizagem, acompanhada por uma redução na ativação microglial e uma diminuição na expressão da via de sinalização do inflamassoma NLRP3 em camundongos administrados com LPS. Dados *in vitro* demonstraram que a irisina suprimiu a

ativação microglial e reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias em células BV2 expostas ao LPS. Além disso, a irisina conferiu proteção contra a neurotoxicidade induzida por células microgliais BV2 estimuladas por LPS em células PC12, além de exercer um efeito antiapoptótico em células PC12 expostas ao meio condicionado das células BV2 (Zhang *et al.*, 2025).

1.3.2 Vesículas extracelulares (VEs) como carreadoras dos efeitos benéficos do exercício físico

As vesículas extracelulares (VEs) são corpos extracelulares em nanoescala, e podem ser classificadas em diferentes tipos com base em seu tamanho e biogênese, incluindo exossomos, microvesículas e corpos apoptóticos. Os exossomos são o menor tipo de VEs, geralmente variando de 30 a 150 nm de diâmetro, e são formados por meio do brotamento interno da membrana de corpos multivesiculares (Chen *et al.*, 2025; Jia *et al.*, 2025; Ni; Yang; Li, 2023). Os exossomos são secretados por vários tipos celulares, e em diversos fluidos biológicos, como o soro, saliva e fluido cerebroespinhal, apresentando a capacidade de transportar e proteger moléculas biologicamente ativas, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (Chen *et al.*, 2025; Gurunathan; Kang; Kim, 2021; Jia *et al.*, 2025). Através do transporte de moléculas bioativas, os exossomos também apresentam um papel importante na comunicação celular (Jia *et al.*, 2025).

Estudos recentes têm postulado que as VEs são importantes transportadoras de sinais moleculares e orquestram interações entre órgãos relacionadas ao exercício físico (Chow *et al.*, 2022; Ni; Yang; Li, 2023). Foi observado que o exercício físico aeróbico pode estimular a liberação de VEs para o sistema circulatório (Frühbeis *et al.*, 2015), e gerar um enriquecimento de várias classes de proteínas que compõem os exossomos e pequenas vesículas (Whitham *et al.*, 2018). Estas vesículas podem ser posteriormente absorvidas por outros tecidos, como o cérebro e fígado (Vechetti *et al.*, 2021; Whitham *et al.*, 2018). É relatado que o exercício aeróbico pode afetar a concentração de VEs e sua carga, mas não altera seu tamanho (Khoury; Nagy, 2023). As VEs podem transportar as exercinas liberadas após o exercício físico, podendo conectar a periferia ao cérebro após atravessarem a BHE (Chen *et al.*, 2016, 2025; Chow *et al.*, 2022; Jia *et al.*, 2025). De forma similar, um recente estudo publicado por Lin et al. (2025) observou que o exercício físico de natação induziu o aumento do microRNA miR-17/20a-5p em VEs, induzindo a via da proteína de interação com mTOR que contém o domínio DEP (do inglês *DEP domain-containing mTOR-interacting protein* – DEPTOR)/mTOR no hipocampo,

aprimoramento da plasticidade sináptica e da função cognitiva induzido pelo exercício (Lin *et al.*, 2025).

Corroborando estas hipóteses, dados não publicados do grupo de pesquisa demonstraram que a irisina está presente em VEs isoladas de amostras derivadas do sangue de camundongos e humanos e do fluido cerebrospinal de macacos. Estes dados indicam ainda que a irisina em VEs derivadas do sangue é regulada negativamente em idosos e regulada positivamente por exercícios físicos em humanos. É importante ressaltar que a administração intravenosa de VEs isolados de camundongos exercitados, mas não de camundongos FNDC5 *knockout* exercitados, recupera os déficits de memória e regula positivamente o BDNF cortical em um modelo de DA em camundongos. Estudos recentes corroboram estas descobertas de que a irisina está presente em vesículas e mostraram que a irisina em VEs reduz o envelhecimento vascular e promove o escurecimento do tecido adiposo branco (Chi *et al.*, 2022; Shi *et al.*, 2024). Estas descobertas indicam que a irisina em VEs pode ser uma molécula mediadora para os efeitos benéficos do exercício no cérebro de camundongos.

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que a farmacoterapia atual do TDM apresenta grande limitação, como cerca de um terço da população não responde ao tratamento, demora no início do efeito do tratamento e apresentar consideráveis efeitos adversos, novas estratégias de tratamento e profilaxia são necessárias. Estratégias que buscam a profilaxia da depressão têm ganhado destaque, uma vez que são capazes de reduzir o ônus gerado pelo TDM, evitando o estabelecimento do transtorno e maiores danos à saúde física e social dos indivíduos. Além disso, o TDM é um transtorno crônico e recorrente que, mesmo após a remissão, há grande incidência de recidiva deste transtorno. Neste contexto, a profilaxia também permite a manutenção do estado de remissão do TDM, impedindo a instalação novamente do transtorno.

O exercício físico e agmatina têm ganhado destaque no tratamento e profilaxia da depressão. Mecanisticamente, hipotetizamos que as abordagens combinadas podem causar efeitos aditivos, uma vez que o exercício induz a produção de BDNF, e uma única administração de agmatina poderia induzir a liberação de BDNF estocado em vesículas nos neurônios pós-sinápticos, induzindo a plasticidade encefálica a nível de neurogênese e sinaptogênese. Adicionalmente, o exercício físico e agmatina também parecem regular a neuroinflamação.

O exercício físico também promove a liberação de miocinas, em especial a irisina, que parece apresentar um papel fundamental no efeito do tipo-antidepressivo do exercício físico, e as vesículas extracelulares (VEs) podem ser promissoras carreadoras dos efeitos do exercício físico, incluindo a irisina. É importante ressaltar que o exercício físico aeróbico apresenta inúmeros benefícios à saúde em geral e com baixo custo. Em contrapartida, a agmatina se apresenta como um suplemento isento ou com baixa toxicidade.

De base nisto, hipotetizamos que o exercício físico aeróbico e a agmatina, isolados ou utilizados em combinação, podem ter efeito preventivo sobre o desenvolvimento do comportamento do tipo-depressivo, representando uma estratégia profilática segura e de fácil acesso aos indivíduos para a prevenção do desenvolvimento ou recidiva do TDM.

Além disto, hipotetizamos que os efeitos benéficos do exercício físico podem ser carreados pelas VEs. Assim, o tratamento com VEs derivadas de animais exercitados selvagens (wild-type – WT) poderiam mimetizar o efeito do exercício físico, prevenindo o comportamento do tipo-depressivo induzido por desafio inflamatório em camundongos sedentários. Contudo, como pressupomos que uma das principais miocinas responsáveis pelos efeitos do exercício físico é a irisina, VEs derivadas de animais FNDC5 knockout não apresentariam um efeito profilático frente ao comportamento do tipo-depressivo.

Visto o grande impacto que a depressão causa na sociedade, espera-se que os resultados obtidos nessa tese contribuam para o estabelecimento de alternativas para a profilaxia dessa enfermidade, bem como expandir os conhecimentos do envolvimento do exercício físico e agmatina na saúde mental, contribuindo para a elucidação de alguns dos alvos celulares e moleculares envolvidos nestes efeitos benéficos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito profilático do exercício físico aeróbico e/ou agmatina, bem como VEs derivadas de animais exercitados frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por modelo de estímulo inflamatório em camundongos e os mecanismos subjacentes a este efeito.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Objetivos específicos – Capítulo I

a) Avaliar o efeito do exercício físico e/ou agmatina nas alterações comportamentais induzidas por LPS em camundongos;

b) Verificar o efeito do exercício físico e/ou agmatina sobre a permeabilidade da barreira hematoencefálica e barreira intestinal de camundongos submetidos à comportamento tipo-depressivo induzido por LPS;
c) Investigar se o efeito profilático do exercício físico e/ou agmatina envolve a prevenção da ativação de vias inflamatórias no hipocampo e cólon de camundongos submetidos à comportamento tipo-depressivo induzido por LPS.
d) Verificar o efeito profilático do exercício físico e agmatina sobre a permeabilidade do córtex frontal e expressão de mRNA de proteínas de junção oclusiva em camundongos submetidos à comportamento tipo-depressivo induzido por LPS;
e) Analisar se o efeito profilático do exercício físico e agmatina está relacionado ao aumento da expressão de mRNA de *Fndc5* e proteínas sinápticas;
f) Investigar se o efeito profilático do exercício físico e agmatina envolve a prevenção do aumento da expressão de mRNA de proteínas relacionadas as vias de ativação do inflamassoma NLRP3 no córtex frontal de camundongos submetidos à comportamento tipo-depressivo induzido por LPS.

3.2.2 Objetivos específicos – Capítulo II

a) Caracterizar diferenças comportamentais e de memória em camundongos WT e FNDC5 KO exercitados;
b) Avaliar a capacidade profilática de VEs derivadas de animais WT e FNDC5 KO exercitados frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS;
c) Identificar os níveis de irisina nas VEs derivadas de animais WT e FNDC5 KO exercitados e animais selvagens sedentários;
d) Avaliar a expressão de *Fndc5* e *Bdnf*, bem como marcadores inflamatórios no hipocampo de animais administrados com VEs e submetidos a protocolo de indução de comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS.

4 MATERIAIS, MÉTODOS E RESULTADOS

Esta tese de Doutorado apresenta os principais resultados obtidos durante o período de doutoramento, bem como revisões de literatura publicadas referente ao tema de estudo (Anexo A e B). Os resultados estão divididos em 2 capítulos contendo os resultados obtidos durante o período de doutoramento.

4.1 CAPÍTULO I - EFEITO PROFILÁTICO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM ASSOCIAÇÃO COM AGMATINA SOBRE O COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO E PARÂMETROS RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO NO CÓLON E HIPOCAMPO DE CAMUNDONGOS MACHOS

4.1.1 Introdução

Abordagens que visam restaurar ou preservar a função comportamental e desbalanço inflamatório podem ser consideradas potenciais estratégias no tratamento ou prevenção dos transtornos depressivos. Estudos demonstram que o exercício físico pode modular a fisiopatologia dos transtornos depressivos, como o TDM, e comorbidades associadas a este transtorno em humanos (Aghjayan *et al.*, 2022; de Almeida; Gomes da Silva; Marques, 2020; Erickson *et al.*, 2019; Garrett *et al.*, 2024; Pearce *et al.*, 2022) e em modelos animais (Gruhn *et al.*, 2021; Rosa *et al.*, 2021; Siteneski *et al.*, 2020). A agmatina, por sua vez, têm demonstrado efeitos do tipo-antidepressivo em diversos modelos pré-clínicos (Freitas et al., 2016, 2020; Gawali *et al.*, 2016; Neis. et al., 2016a; Neis et al., 2014; Neis et al., 2016b; Olescowicz et al., 2018, 2020; Sahin Ozkartal *et al.*, 2019; Zomkowski et al., 2002).

Contudo, além de estratégias que visam tratar o TDM, a profilaxia deste transtorno têm sido amplamente discutidas (Cui *et al*., 2024). A profilaxia é uma opção muito interessante para reduzir o ônus gerado pelo TDM, evitando o estabelecimento do transtorno e maiores danos à saúde física e social dos indivíduos (Ormel *et al*., 2020). Em nosso estudo, buscamos avaliar os efeitos profiláticos do exercício físico aeróbico em esteira (EF) e uma única administração de agmatina (Agm), de forma separada ou em combinação, frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por um insulto inflamatório. Foi empregado o LPS (*E. coli* O111:B4) como insulto inflamatório para a indução de comportamento do tipo-depressivo.

4.1.2 Materiais e métodos

4.1.2.1 Animais

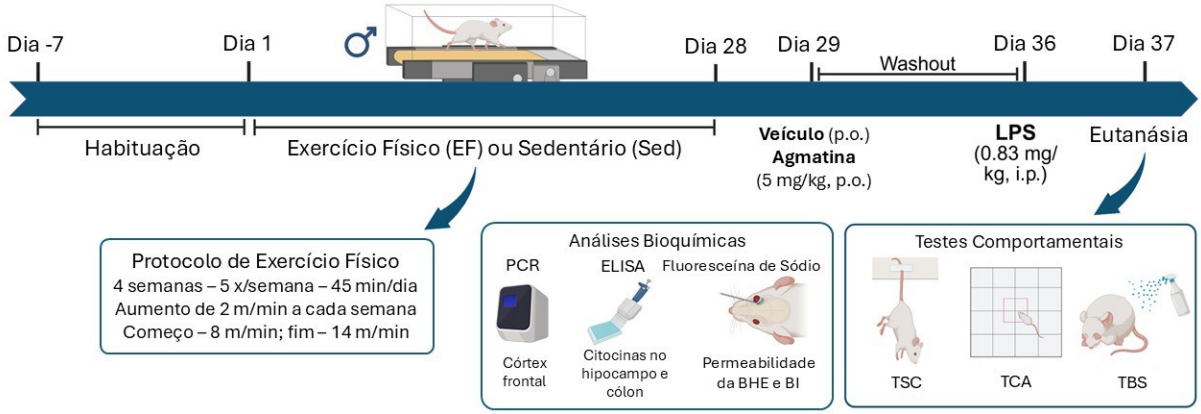
Foram utilizados camundongos *Swiss* machos (50-55 dias de idade) fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis, SC, Brasil). Estes animais foram alojados em gaiola de plástico sob condições controladas de luz (das 7:00 às 19:00 horas) e temperatura (21 ± 1°C). A gaiola possuía substrato para ninho, 01 túnel de papelão e 1 túnel cilíndrico plástico para abrigo. Os camundongos tiveram livre acesso a ração

e água, e foram mantidos no biotério setorial para adaptação uma semana antes do início do protocolo experimental. Todas as manipulações foram realizadas entre 8:00 e 12:00 horas para os animais sedentários e 13:00 e 17:00 horas para os animais submetidos ao protocolo de exercício físico em esteira. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina número 4711200722.

4.1.2.2 Agentes Farmacológicos e tratamentos

Agmatina (Sigma-Aldrich – A7127), lipopolissacarídeo derivado de *E. coli* O111:B4 (Sigma-Aldrich – L2530) e fluoresceína de sódio (Sigma-Aldrich, F6377) foram utilizados neste estudo. A agmatina foi diluída em água destilada e administrada por via oral (p.o) através de gavagem (a 10 mL/kg de peso corporal) a uma dose de 5 mg/kg. O LPS foi diluído em solução fisiológica e administrado por via intraperitoneal (i.p) a uma dose de 0,83 mg/kg. A fluoresceína de sódio foi diluída em solução fisiológica a uma concentração de 4% (m/V), e administrada via plexo retro-orbital 6 µL por grama de animal, gerando uma dose de 240 mg/kg. Foi incluído no protocolo experimental um período de *washout* de sete dias após o último tratamento (dia 29), com o objetivo de avaliar se os tratamentos (EF e/ou Agm) promovem efeito do tipo-antidepressivo profilático sustentado. A escolha de uma única administração de Agm na dose de 5 mg/kg foi fundamentada em estudos prévios do nosso laboratório, os quais mostraram que a agmatina apresenta efeito do tipo-antidepressivo profilático persistente mesmo após um período de washout de sete dias (Valverde, 2023). A ilustração do procolo experimental é observado na Figura 5.

Figura 5. Delineamento experimental.



Legenda: Neste projeto, foram conduzidos dois conjuntos de experimentos. O primeiro conjunto experimental abrangeu os testes comportamentais (teste de suspensão pela cauda – TSC; Teste do Campo Aberto – TCA e Teste de Borrifagem de Sacarose – TBS) e ELISA. O segundo conjunto experimental abrangeu a avaliação da

permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e barreira intestinal (BI) através do teste com a fluoresceína de sódio e PCR. Para todos os experimentos, os camundongos dos grupos exercitados foram submetidos a 4 semanas de corrida em esteira (5 dias / semana, 45 min / dia), durante o período da tarde. Os camundongos dos grupos sedentários ficaram o mesmo tempo na esteira travada, no período da manhã. No dia 29, 24 horas após a última sessão de exercício físico, os animais foram submetidos a uma única administração de agmatina (5 mg/kg, p.o.), seguidos de 7 dias de *washout*. Foi administrado LPS no dia 36, para mimetizar um comportamento do tipo-depressivo. As análises comportamentais e de permeabilidade da BHE e BI foram conduzidos 24 horas após a administração do LPS. Hipocampo, córtex frontal e cólon foram coletados. Foi coletada a parte do cólon próxima ao ceco.

4.1.2.3 Protocolo de exercício físico

Os animais dos grupos exercitados foram submetidos a um período de 4 semanas de exercício físico aeróbico composto por 5 sessões de corrida por semana (segunda a sexta-feira) em aparelho de esteira (Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil). Cada sessão de corrida durou 45 min/dia. A velocidade da esteira foi progressivamente aumentada (incrementos de 2 m/min por semana) durante o período de 4 semanas, começando em uma velocidade de 8 m/min no início do protocolo, e concluindo com 14 m/min ao final do protocolo. O exercício físico em esteira ocorreu entre as 13:00 e as 17:00 horas. Os camundongos do grupo controle (sedentários) foram colocados na esteira travada pelo mesmo período (Siteneski *et al.*, 2020).

4.1.2.4 Testes comportamentais

Teste de Suspensão pela Cauda (TSC): a duração do tempo total de imobilidade foi registrada de acordo com o método previamente descrito (Steru *et al.*, 1985). Resumidamente, os camundongos foram suspensos 50 cm acima do chão por fita adesiva colocada a aproximadamente 1 cm da ponta da cauda. O tempo de imobilidade foi registrado manualmente durante um período de 6 min por um observador experiente e cego à condição do animal (Neis *et al.*, 2014).

Teste do Campo Aberto (TCA): a realização do TCA ocorreu 10 minutos após o TSC. Para avaliar a locomoção e atividade exploratória dos animais, os animais foram submetidos individualmente ao TCA (Fraga *et al.*, 2020). O aparato consiste em uma caixa de madeira medindo 60 cm de largura x 40 cm de profundidade x 50 cm de altura. Os animais foram posicionados no mesmo canto pré-definido do aparato e os comportamentos foram registrados durante uma sessão de 6 minutos. A distância total percorrida, número de entradas no centro e tempo de permanência no centro foram contabilizados utilizando o software Any-Maze (Stoelting Co., Wood Dale, IL, EUA).

Teste de Borrifagem de Sacarose (TBS): a realização do TBS ocorreu 10 minutos após o TCA. Inicialmente, os animais foram posicionados dentro de uma arena transparente (9 × 7 × 11 cm) por 1 minuto para habituação ao ambiente. Em seguida, os animais foram retirados do aparato e foi borrifada uma solução de sacarose a 10% (m/V) sobre a pelagem dorsal e foram imediatamente reinseridos no aparato. Após a borrifagem, o tempo de latência para o primeiro episódio de autolimpeza (latência para o primeiro *grooming*) e o tempo total de autolimpeza (tempo total de *grooming*) foram registrados por 5 min. O aparato foi limpo com solução de álcool 10% entre os testes (Moretti *et al.*, 2012).

4.1.2.5 Dosagem de Citocinas

As amostras de hipocampo e cólon foram homogeneizadas em tampão para ensaio de radioimunoprecipitação (*Radio-Immunoprecipitation Assay* - RIPA) pH 7,4 (Millipore, 20-188), contendo coquetel de inibidores de protease e fosfatase (Thermo Scientific, Rockford, IL, EUA). Para o cólon, foi utilizado homogeneizador de vidro (tubo e pistilo), para aumentar o atrito e facilitar a homogeneização do tecido. A quantificação de proteínas totais foi determinada em todos os homogenatos utilizando albumina de soro bovino como padrão (Lowry *et al.*, 1951). Foram utilizados kits comerciais de ELISA para a avaliação das citocinas IL-1β (Invitrogen, 88-7013-88), TNF-α (Invitrogen, 88-7324-88) e IL-10 (Invitrogen, 88-7105-88). As análises foram realizadas conforme as recomendações do fabricante.

4.1.2.6 Análise de mRNA por PCR em tempo real

O córtex frontal dos animais foi rapidamente dissecado após a decapitação dos camundongos e congelado em nitrogênio líquido, e posteriormente, armazenado a -80 ºC até homogeneização. O RNA das amostras foi extraído através da homogeneização das amostras utilizando o reagente Trizol (Sigma-Aldrich, T9424). A qualidade e a concentração do RNA foram determinadas por espectofotometria, utilizando o equipamento Nanodrop. O cDNA foi sintetizado usando o kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade (Thermo Fisher, 4368814). A PCR em tempo real foi realizada utilizando primers específicos, listados na Tabela 1**,** e SYBR Green Master Mix conforme as instruções do fabricante para obter um volume total de reação de 10 µL. Os níveis de expressão dos mRNA dos alvos de interesse foram normalizados através da avaliação do melhor *housekeeping* utilizando o software RefFinder. Foram testados ACTB e GAPDH como *housekeeping* deste estudo, e selecionado o GAPDH após avaliação dos resultados no

RefFinder. Os resultados dos experimentos foram analisados usando o método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ para determinar os níveis de expressão relativos (Livak; Schmittgen, 2001).

Tabela 1. Primers utilizados no estudo.

Primer	µM*	Sequência *Foward*	Sequência *Reverse*
ACTB	0,3	CAGATGTGGATCAGCAAGCA	AAGGGTGTAAAACGCAGCTC
ASC	0,5	ACAATGACTGTGCTTAGAGACA	CACAGCTCCAGACTCTTCTTTA
Bdnf	0,3	TGGCCCTGCGGAGGCTAAGT	AGGGTGCTTCCGAGCCTTCCT
Caspase-1	0,6	GGCACATTTCCAGGACTGACTG	GCAAGACGTGTACGAGTGGTTG
Claudina-5	0,3	CTGCCTTCCTGGACCACAAC	CGCCAGCACAGATTCATACAC
FNDC5	0,3	TGGCCTCAAAGAACAAAGATGA	CATACTGGCGGCAGAAGAGA
GAPDH	0,3	CTCCACTCACGGCAAATTCAAC	ACTCCACGACATACTCAGCAC
GluA1	0,3	ACCACTACATCCTCGCCAAC	TCACTTGTCCTCCACTGCTG
IL-1β	0,5	ACAGGCTCCGAGATGAACAAC	TCGTTGCTTGGTTCTCCTTGT
IL-18	0,3	GCTGTGACCCTCTCTGTGAAG	TGTCCTGGAACACGTTTCTGA
Nlrp3	0,5	GATCAACAGGCGAGACCTCTG	CCAGCAAACCCATCCACTCTT
Ocludina	0,3	GTCCAATGGCCTACTCCTCC	CTTCAGGCACCAGAGGTGTT
PSD-9	0,3	GCTCCCTGGAGAATGTGCT	TTCAAAGCTGTCGCCCTCTA
Zonulina 1	0,5	GCCGCTAAGAGCACAGCAA	TCCCCACTCTGAAAATGAGGA

Legenda: Concentração e sequência dos primers utilizados no estudo. *****concentração utilizada dos primers, em micro molar, para a reação da PCR.

4.1.2.7 Permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e barreira intestinal (BI) através do teste da Fluoresceína de Sódio

As permeabilidades da BHE e barreira intestinal BI ao corante de baixo peso molecular, fluoresceína de sódio, foram avaliadas no hipocampo, córtex frontal e cólon de camundongos como descrito previamente (de Oliveira *et al.*, 2020). Cada camundongo foi anestesiado com isoflurano e injetado via retro orbital com fluoresceína de sódio (Sigma-Aldrich, F6377) a uma dose de 240 mg/kg. Após 30 minutos da administração, os animais foram anestesiados sob mistura de cetamina e xilazina (100 e 10 mg/kg, respetivamente, i.p.) e perfundidos através do ventrículo cardíaco esquerdo com solução salina a 0,9%. Após a perfusão, as estruturas cerebrais e intestinais foram dissecadas e processadas para a análise da concentração de fluoresceína de sódio. Resumidamente, o hipocampo, córtex frontal e cólon foram pesados e homogeneizados em ácido tricloroacético 7,5% (300 µL, 300 µL e 500 µL, respetivamente) e em seguida centrifugados a 15.000×g a 4ºC por 20 min. Os sobrenadantes foram diluídos com um volume de 1:2,5 de tampão fosfato 1 M (TFK; pH 7,0) (150 µL de sobrenadante para 375

µL de TFK). Foram pipetados 150 µL da mistura de sobrenadante com TFK em uma placa de 96 poços, em triplicata, e prosseguiu-se com a determinação espectrofotométrica da fluorescência da fluoresceína de sódio (excitação a 485 nm/emissão a 538 nm). Os dados foram calculados utilizando uma curva de calibração de fluoresceína de sódio, na qual o ponto mais concentrado de 2 µg/mL foi diluído seriadamente 11 vezes, tendo o ponto de menor concentração 0,00097 µg/mL de fluoresceína de sódio. Os dados foram apresentados como ng de fluoresceína de sódio/mg de peso úmido do tecido homogeneizado.

4.1.2.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software Statistica v13.5 e GraphPad Prism 10.1. Os dados estão apresentados como média ± erro padrão da média (S.E.M.). As diferenças entre os grupos experimentais foram determinadas pela análise de variância (ANOVA) de três vias, seguida pelo teste post-hoc de Duncan. Para as medidas de peso corporal dos animais, foi empregado o teste de ANOVA de medidas repetidas, seguida pelo teste post-hoc de Tukey. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

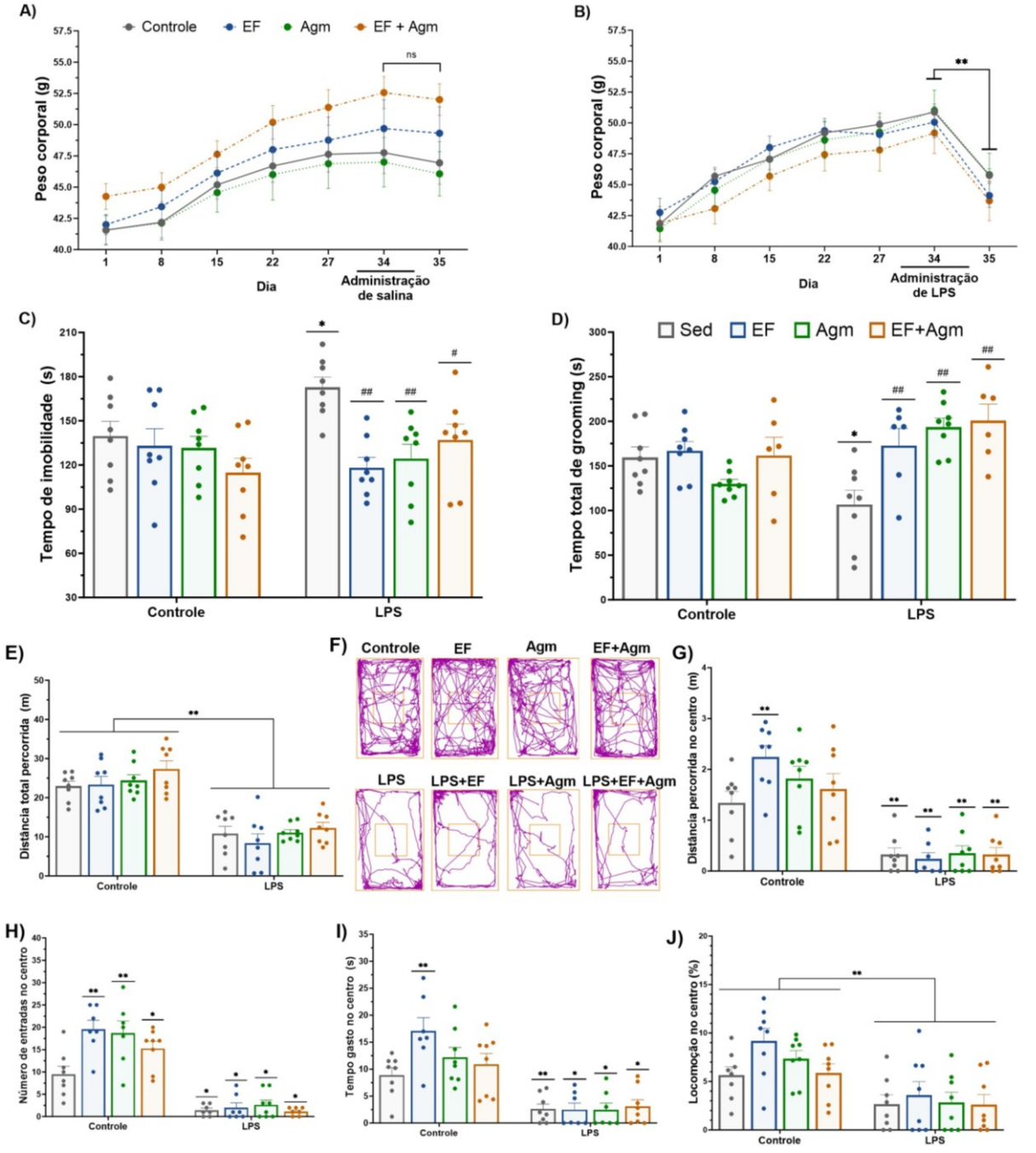
4.1.3 Resultados

4.1.3.1 Efeito profilático do exercício físico em esteira e/ou agmatina no peso corporal e na prevenção do comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS

Os resultados apresentados na **Figura 6** mostram os efeitos do exercício físico em esteira (EF) e agmatina (Agm), sozinhos ou em combinação sobre o peso corporal dos animais. A ANOVA de medidas repetidas mostrou um efeito do tempo na variação do peso nos animais dos grupos controle [$F_{(6,168)} = 97,29$; $p < 0,01$] e nos grupos administrados com LPS [$F_{(6,168)} = 119,7$; $p < 0,01$]. O teste post-hoc indicou que os animais administrados com LPS apresentaram redução do peso corporal do dia 34 para o dia 35 ($p < 0,01$), vinte e quatro horas após a administração do LPS. Não foi observado variação do peso corporal dos animais dos grupos controle entre os dias 34 e 35 (**Figura 6A-B**). Referente aos testes comportamentais, a ANOVA de três vias mostrou uma interação entre tratamento e modelo (EF x Agm x LPS) no TSC [$F_{(1,56)} = 11.05$; $p < 0.01$]). Segundo o post-hoc, a administração do LPS aumentou o tempo de imobilidade no TSC quando comparado com o grupo controle tratado com veículo ($p < 0,05$). No entanto, este aumento foi prevenido pelo EF ($p < 0,01$), uma única administração de agmatina ($p < 0,01$), e também pela combinação de EF + Agm ($p < 0,05$) (**Figura 6C**). Também foi observada uma interação entre tratamento e modelo no TBS (EF x Agm x LPS [$F_{(1,50)} = 4.45$;

$p < 0.05$]), no qual a administração de LPS causou uma redução do tempo total de *grooming* quando comparado ao grupo controle tratado com veículo ($p < 0,05$). Esta redução do tempo total de *grooming* foi prevenida pelo EF ($p < 0,01$), uma única administração de Agm ($p < 0,01$), e pela combinação de EF+Agm ($p < 0,01$) (**Figura 6D**). Nos resultados referentes ao TCA, foi observado um efeito principal do modelo (LPS), uma vez que os grupos tratados com LPS apresentaram uma menor distância total percorrida [$F_{(1,56)} = 126.96$; $p < 0.01$] (**Figura 6E-F**). A ANOVA indicou uma interação entre EF e Agm na distância percorrida no centro [$F_{(1,56)} = 4,363$; $p < 0,05$]. Segundo o post-hoc, o LPS reduziu a distância percorrida no centro de todos os grupos ($p < 0,01$). Contudo, o grupo EF controle apresentou maior distância percorrida no centro quando comparado ao controle ($p < 0,01$) (**Figura 6G**). Foi observado um efeito principal do LPS na redução da porcentagem de distância percorrida no centro em relação a distância total percorrida [$F_{(1,56)} = 19,30$; $p < 0,01$] (**Figura 6J**). Contudo, A ANOVA indicou uma interação significativa entre tratamento e modelo (EF x Agm x LPS) no número de entradas no centro do aparato [$F_{(1,51)} = 6.83$; $p < 0.05$] e no tempo gasto no centro do aparato [$F_{(1,53)}$: 5.13; $p < 0.05$]. A administração de LPS reduziu significativamente o número de entradas e o tempo gasto no centro do aparato, independentemente do EF ou da administração de Agm. Contudo, os grupos controles submetidos a EF ($p < 0.01$) e a uma única dose de Agm ($p < 0,05$) apresentaram um aumento no número de entradas no centro do aparato, e o EF ($p < 0,01$) causou um aumento no tempo no centro do aparato, quando comparado com o grupo controle tratado com veículo (**Figura 6H-I**).

Figura 6. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS no peso e comportamento dos camundongos.

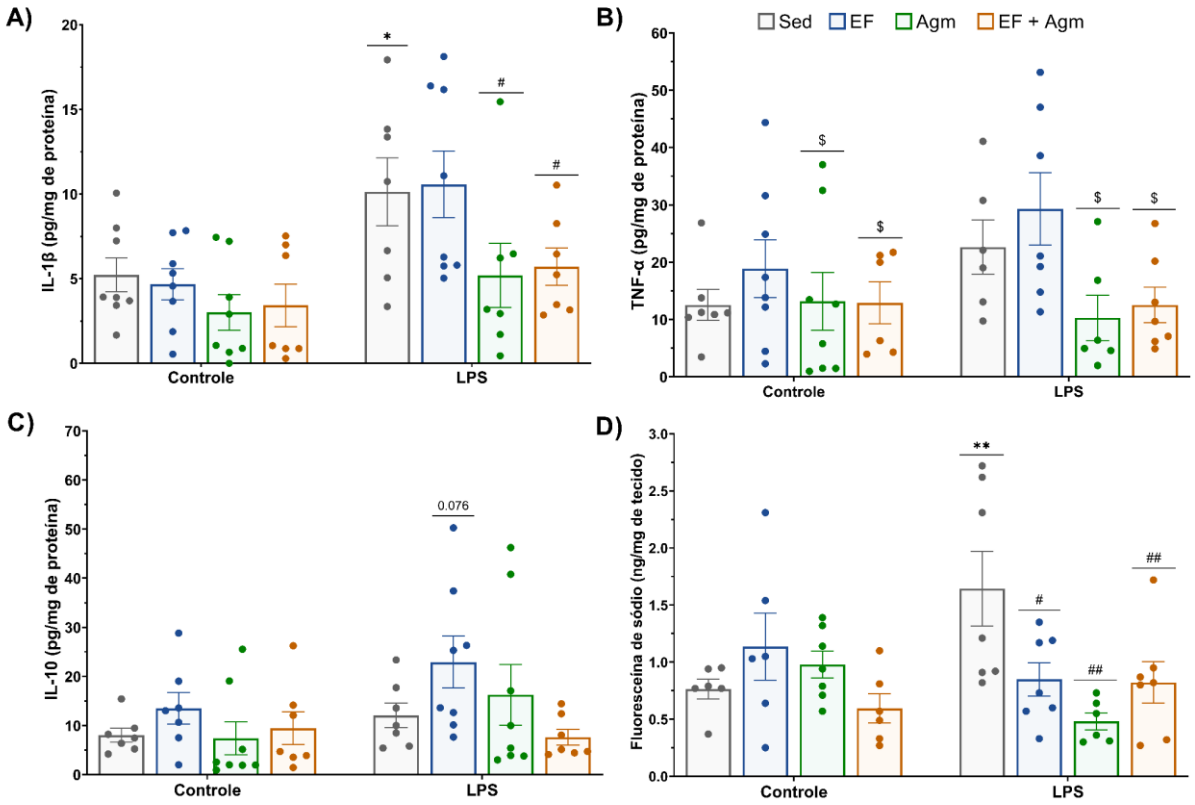


Legenda: Efeito do exercício físico (EF), agmatina (Agm) e LPS no peso (A,B), teste de suspensão pela cauda (C), teste de borrifagem de sacarose (D) e teste do campo aberto (E-J) em camundongos. Barras representam médias ± S.E.M. N = 7 a 8 animais/grupo. (A-B) ** $p < 0,01$ ANOVA de medidas repetidas; (C,D,G,H,I) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário controle tratado com veículo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário administrado com LPS (ANOVA de três vias seguido de teste post-hoc de Duncan). (E,J) ** $p < 0,01$ efeito principal do modelo (ANOVA de três vias).

4.1.3.2 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina em marcadores inflamatórios e de permeabilidade no hipocampo

A **Figura 7** ilustra os efeitos do exercício físico em esteira e agmatina, utilizados de forma separada ou conjunta, frente a administração de LPS nas concentrações de citocinas e permeabilidade hipocampal. A ANOVA mostrou um efeito principal tanto do LPS [$F_{(1,52)}$ = 13,80; p<0,01] quanto do tratamento com Agm [$F_{(1,52)}$ = 10,43; p < 0,01)] nos níveis de IL-1β no hipocampo (**Figura 7A**). O teste post-hoc para a interação LPS x Agm revelou um aumento nos níveis de IL-1β no grupo sedentário que recebeu LPS, quando comparado ao controle (p < 0,05). Contudo, a administração de uma dose única de Agm (p < 0,05), ou a combinação do EF com Agm (p < 0,05) foram capazes de prevenir este aumento. Nos níveis de TNF-α, somente um efeito principal da Agm foi observado [$F_{(1,47)}$ = 7,015; p < 0,05], com uma redução dos níveis de TNF-α em todos os grupos que receberam Agm, tanto controles, quanto os administrados com LPS (**Figura 7B**). Nos níveis da citocina anti-inflamatória IL-10 foi possível observar uma interação entre o EF x Agm [$F_{(1,51)}$ = 4,34; p < 0,05], sendo revelada uma tendência de aumento dos níveis de IL-10 (p = 0,076) no grupo EF que recebeu LPS pelo teste post-hoc de Duncan (**Figura 7C**). Para a avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica, foi avaliado o extravasamento de fluoresceína de sódio no hipocampo. A ANOVA indicou uma interação entre os grupos EF x Agm x LPS [$F_{(1,44)}$ = 11,76; p < 0,01] (**Figura 7D**). O teste post-hoc revelou que a administração de LPS aumentou a permeabilidade do hipocampo nos grupos sedentários (p < 0,01) em comparação com o grupo controle, e este aumento foi prevenido pelo EF (p < 0,05), Agm (p < 0,01) e pela combinação de EF com Agm (p < 0,01).

Figura 7. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS em parâmetros inflamatórios e de permeabilidade do hipocampo.



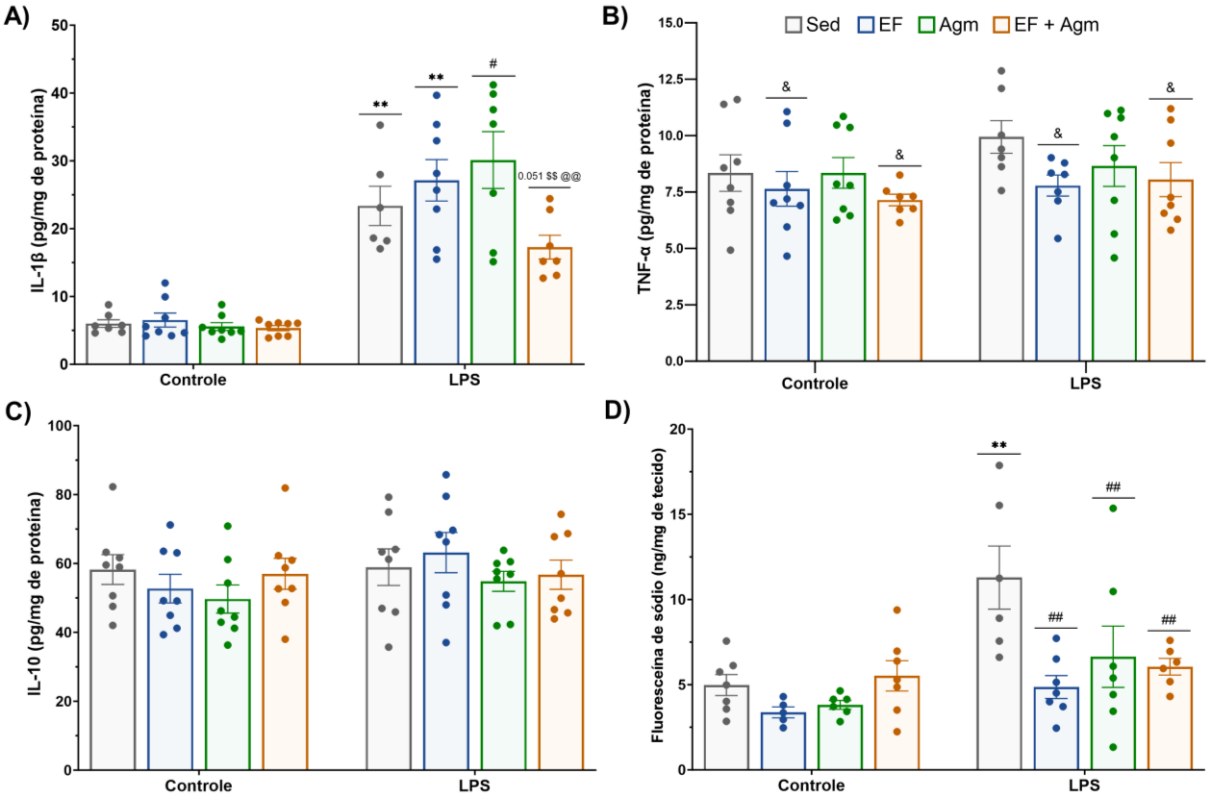
Legenda: Efeito do exercício físico (EF), agmatina (Agm) e LPS nos níveis de (A) IL-1β, (B) TNF-α, (C) IL-10 e (D) permeabilidade hipocampal avaliada através da fluoresceína de sódio. Barras representam médias ± S.E.M. (A-C) N = 7 a 8 animais/grupo. (D) N = 6 a 7 animais/grupo. IL * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário controle tratado com veículo; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário administrado com LPS; $ $p < 0,05$ efeito principal do tratamento com Agm (ANOVA de três vias).

4.1.3.3 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina em marcadores inflamatórios e de permeabilidade no cólon

Os efeitos do exercício físico em esteira e agmatina, utilizados de forma separada ou conjunta, frente a administração de LPS no perfil inflamatório e de permeabilidade do cólon estão ilustrados na **Figura 8**. A ANOVA de três vias mostrou uma interação entre os grupos nos níveis de IL-1β (EF x Agm x LPS [$F_{(1,51)} = 6,74$; $p < 0,05$]) (**Figura 8A**). O teste post-hoc indicou que o LPS aumentou os níveis de IL-1β no cólon ($p < 0,01$). Os níveis de IL-1β foram maiores no grupo que recebeu uma única dose de Agm e foi submetido a administração de LPS, do que no grupo sedentário que recebeu LPS ($p < 0,01$). Contudo, a combinação de EF com Agm apresentou uma tendência em atenuar o aumento de IL-1β induzido por LPS no cólon ($p = 0,051$). Adicionalmente, a utilização em conjunto de EF com Agm foi efetiva em prevenir o aumento de IL-1β quando comparado aos grupos EF ($p < 0,01$) e Agm ($p < 0,01$). A ANOVA

mostrou um efeito principal do EF ao reduzir os níveis de TNF-α tanto nos grupos controle, quanto nos que receberam LPS [$F_{(1,53)}$ = 5,29; p < 0,05] (**Figura 8B**). Nenhuma diferença foi observada nos níveis de IL-10 (p > 0,05). Referente a permeabilidade da barreira intestinal, avaliada no cólon dos animais, A ANOVA indicou uma interação significativa (EF x Agm [$F_{(1,43)}$ = 8,90; p < 0,01]) sendo que o teste post-hoc de Duncan revelou que a administração de LPS aumentou a permeabilidade do cólon à fluoresceína de sódio (p < 0,01). Este aumento da permeabilidade intestinal foi prevenido tanto pelo EF (p < 0,01), Agm (0,01) e pela combinação de EF com Agm (p < 0,01) (**Figura 8D**).

Figura 8. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS em parâmetros inflamatórios e de permeabilidade do cólon.

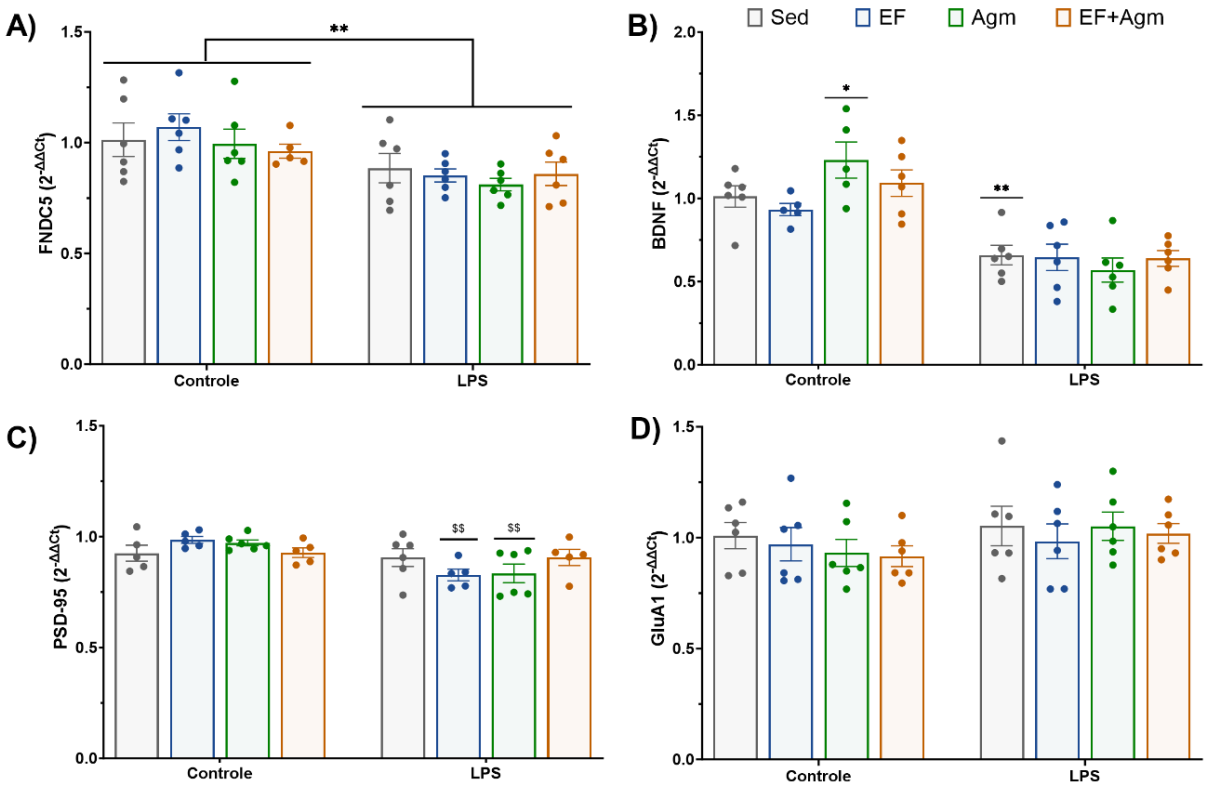


Legenda: Efeito do exercício físico (EF), agmatina (Agm) e LPS nos níveis de (A) IL-1β, (B) TNF-α, (C) IL-10 e (D) permeabilidade do cólon avaliada através da fluoresceína de sódio. Barras representam médias ± S.E.M. (A-C) N = 6 a 8 animais/grupo. (D) N = 5 a 7 animais/grupo. ** p < 0,01 quando comparado com o grupo sedentário controle tratado com veículo; ## p < 0,01 quando comparado com o grupo sedentário administrado com LPS; & p < 0,05 efeito principal do EF frente os outros grupos; $$ p < 0,01 em comparação ao grupo EF administrado com LPS; @@ p < 0,01 quando comparado ao grupo Agm administrado com LPS (ANOVA de três vias seguido de teste post-hoc de Duncan).

4.1.3.4 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina na expressão de marcadores sinápticos

A **Figura 9** ilustra os efeitos do exercício físico em esteira e/ou agmatina frente a administração de LPS na expressão de mRNA de proteínas relacionadas com a função sináptica. A ANOVA revelou um efeito principal do modelo do LPS [$F_{(1,39)} = 16,385$; $p < 0,01$] induzindo a redução na expressão de *Fndc5* em todos os grupos administrados com LPS no córtex frontal dos camundongos (**Figura 9A**). A ANOVA de três vias demonstrou interação entre LPS e os grupos tratados com Agm [$F_{(1,38)} = 5,587$; $p < 0,05$] na expssão de *Bdnf*. O teste post-hoc mostrou uma redução da expressão de *Bdnf* no grupo LPS quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). Também foi observado aumento na expressão de *Bdnf* no grupo Agm quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$) (**Figura 9B**). Foi observada a interação entre os tratamentos e modelo (EF x Agm x LPS) na expressão de mRNA de *PSD-95* [$F_{(1,35)} = 14,156$; $p < 0,01$]. O teste post-hoc evidenciou redução da expressão de *PSD-95* nos grupos EF+ LPS e Agm+LPS quando comparado aos grupos EF e Agm ($p < 0,01$), respectivamente **(Figura 9C)**. Nenhuma alteração significativa foi observada na expressão do mRNA de *GluA1* (**Figura 9D**).

Figura 9. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS na expressão de Fndc5 e marcadores sinápticos no córtex frontal.



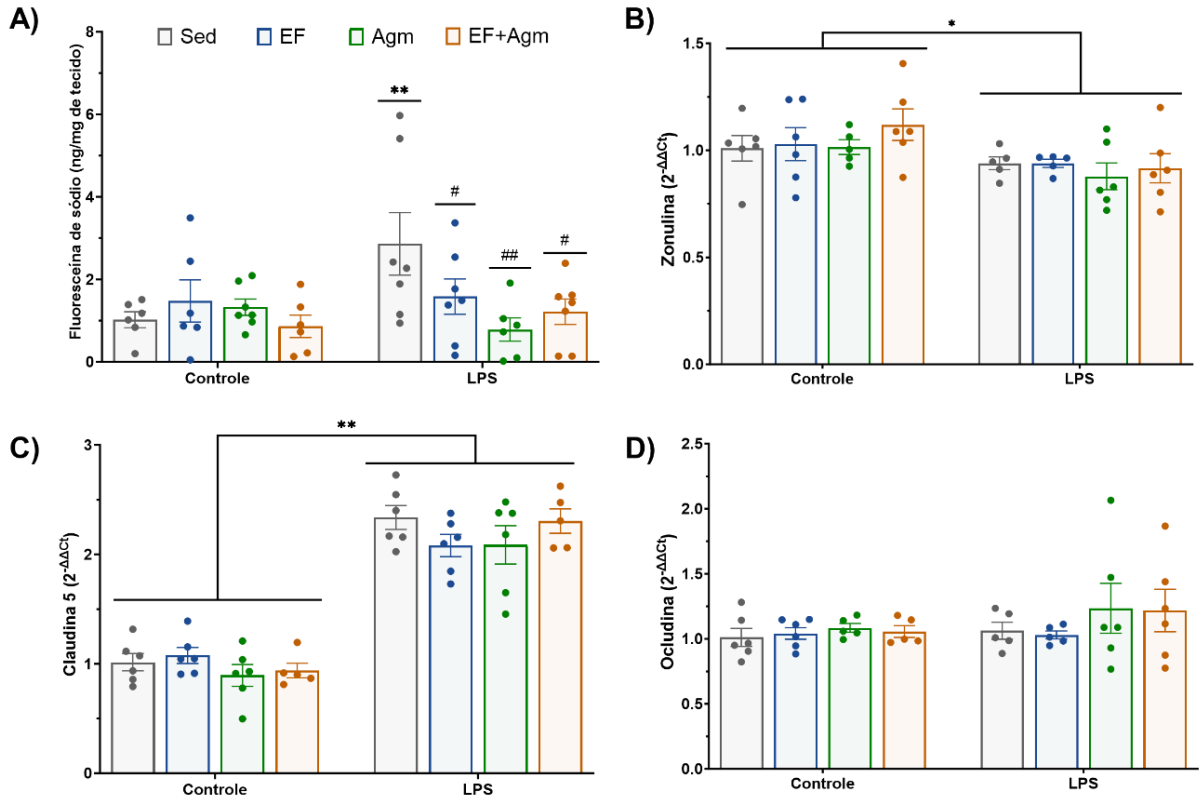
Legenda: Efeito do exercício físico (EF), agmatina (Agm) e LPS na expressão de (A) *Fndc5*, (B) *Bdnf*, (C) *Psd-95* e (D) *GluA1*. Barras representam médias ± S.E.M. N = 5 a 6 animais/grupo. (A) ** $p < 0,01$ efeito principal do modelo (LPS) (ANOVA de três vias); (B) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário

controle tratado com veículo (ANOVA de três vias seguida de teste post-hoc de Duncan); (C) $$ p < 0,01 quando comparado com seu respectivo grupo controle (ANOVA de três vias seguida de teste post-hoc de Duncan).

4.1.3.5 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina na permeabilidade e expressão de marcadores da barreira hematoencefálica

É demonstrado na **Figura 10** as alterações na permeabilidade do córtex frontal e expressão de mRNA de proteínas de junção oclusiva. Através da avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica pelo extravasamento de fluoresceína de sódio no córtex frontal, foi observada interação entre o modelo e os tratamentos [$F_{(1,44)} = 4,805$; $p < 0,05$] (**Figura 10A**). O teste post-hoc evidenciou que a administração de LPS aumentou a permeabilidade do córtex pré-frontal no grupo modelo (LPS) ($p < 0,01$) em comparação com o grupo controle. Este aumento da permeabilidade foi prevenido pelo EF ($p < 0,05$), Agm ($p < 0,01$) e pela combinação EF+Agm ($p < 0,05$). Também foi observado efeito principal do LPS na expressão de mRNA de *zonulina* [$F_{(1,38)} = 8,531$; $p < 0,01$] e *Claudina 5* [$F_{(1,38)} = 252,381$; $p < 0,01$]. A expressão de *zonulina* foi reduzida em todos os grupos administrados com LPS (**Figura 10B**), e a expressão de *Claudina 5* foi aumentada em todos os grupos administrados com LPS (**Figura 10C**). Não foram observadas alterações na expressão do mRNA de *ocludina* (**Figura 10D**).

Figura 10. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS na permeabilidade e mRNA de proteínas de junção oclusiva no córtex frontal.



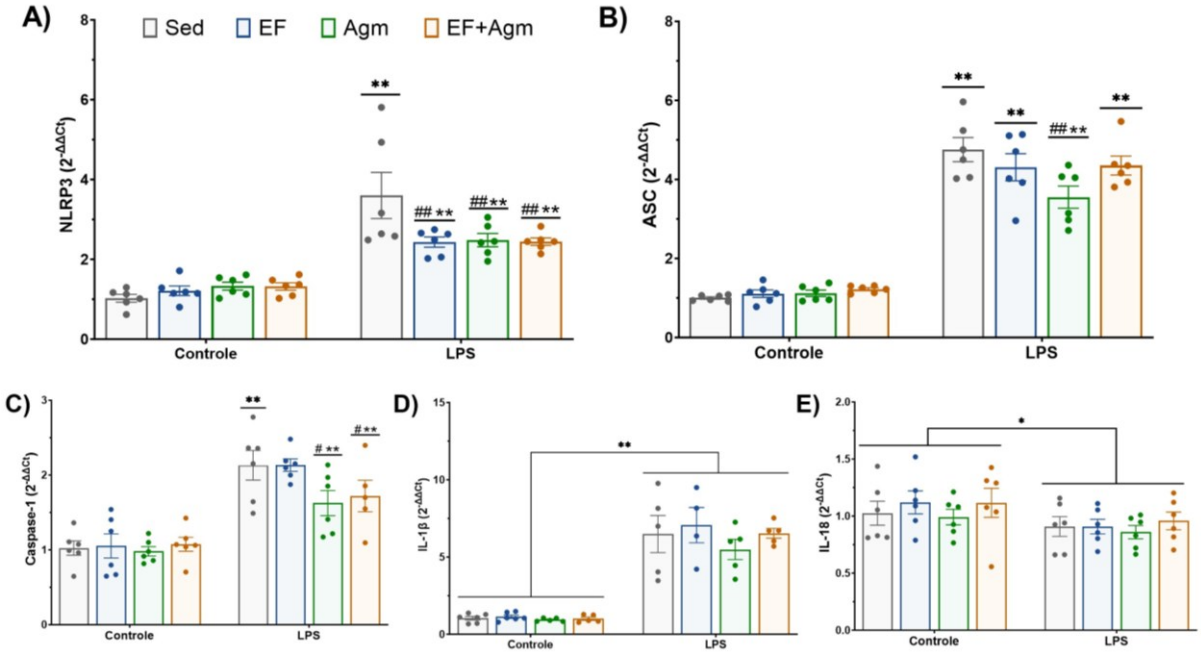
Legenda: Efeito do exercício físico (EF), agmatina (Agm) e LPS na (A) permeabilidade do córtex pré-frontal e na expressão de (B) *Zonulina*, (C) *Claudina 5* e (D) *Ocludina*. Barras representam médias ± S.E.M. (A) N = 6 a 7 animais/grupo. (B-D) N = 5 a 6 animais/grupo. (A) ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário controle tratado com veículo; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário administrado com LPS (ANOVA de três vias seguida de teste post-hoc de Duncan). (B-C) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ efeito principal do modelo (LPS) (ANOVA de três vias).

4.1.3.6 Efeito do exercício físico em esteira e/ou agmatina na expressão de marcadores inflamatórios no córtex pré-frontal

A **Figura 11** mostra o efeito do exercício físico em esteira, agmatina e LPS na expressão de mRNA de marcadores inflamatórios. Foi possível observar interações entre o modelo e os tratamentos na expressão de mRNA de proteínas relacionadas à montagem do inflamassoma NLRP3 (*Nlrp3*, *Caspase-1*, *Asc*) (Figura 11A-C). A ANOVA de três vias evidenciou interação entre o modelo e tratamentos (EF x Agm x LPS) na expressão de *Nlrp3* [$F_{(1,40)} = 4,118$; $p < 0,05$] (**Figura 11A**). O teste post-hoc indicou aumento no mRNA de *Nlrp3* no grupo LPS quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). Este aumento na expressão de *Nlrp3* foi prevenida pelo EF, Agm e a combinação de EF+Agm ($p < 0,01$). Nós também observamos uma interação entre o modelo e os tratamentos na expressão de *ASC* [$F_{(1,40)} = 4,257$; $p < 0,05$], sendo observado aumento na expressão de *ASC* no grupo LPS em relação ao grupo controle ($p < 0,01$) através de teste post-hoc. Este aumento na expressão do mRNA da *ASC* foi prevenido somente pela administração de agmatina ($p < 0,01$) (**Figura 11B**). Adicionalmente, observou-se interação entre o modelo e tratamento com agmatina (LPS x Agm) na expressão do mRNA de *Caspase-1* [$F_{(1,39)} = 5,052$; $p < 0,05$] (Figura 11C). O teste post-hoc indicou um aumento na expressão do mRNA de *Caspase-1* no grupo LPS em relação ao grupo controle ($p < 0,01$), sendo prevenido nos grupos experimentais administrados com agmatina (Agm+LPS e EF+Agm+LPS) ($p < 0,01$) (**Figura 11C**).

Referente a expressão do mRNA das citocinas produzidas pela ativação do complexo do inflamassoma NLRP3, somente foi possível observar um efeito principal do modelo (Figura XD-E). Para a expressão do mRNA de *IL-1β* um efeito principal do LPS foi observado [$F_{(1,33)} = 170,252$; $p < 0,01$], induzindo aumento na expressão do mRNA de *IL-1β* (**Figura 11D**). Contudo, o efeito principal do LPS no mRNA de *IL-18* [$F(1,40) = 6,091$; $p < 0,05$] foi inverso ao observado na *IL-1β*, induzindo redução na expressão de *IL-18* em todos os grupos administrados com LPS (**Figura 11E**).

Figura 11. Efeito do exercício físico, agmatina e LPS na expressão do mRNA de marcadores inflamatórios associados ao inflamassoma NLRP3 no córtex frontal.



Legenda: Efeito do exercício físico (EF), agmatina (Agm) e LPS na expressão de (A) *Nlrp3*, (B) *ASC*, (C) *Caspase-1*, (D) *IL-1β* e (E) *IL-18*. Barras representam médias ± S.E.M. N = 4 a 6 animais/grupo. (A) ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário controle tratado com veículo; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ quando comparado com o grupo sedentário administrado com LPS (ANOVA de três vias seguida de teste post-hoc de Duncan). (B-C) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ efeito principal do modelo (LPS) (ANOVA de três vias).

4.1.4 Discussão

No presente estudo, foi observado que o LPS foi capaz de induzir um comportamento do tipo-depressivo no TSC, e um comportamento do tipo-anedônico no TBS. O LPS também causou uma diminuição na locomoção, entradas e tempo no centro do campo aberto dos animais no TCA (**Figura 6)**. A administração de LPS também foi capaz de aumentar os níveis de IL-1β no hipocampo (**Figura 7**) e cólon (**Figura 8**), bem como aumentar a permeabilidade da BHE (**Figura 7**), avaliado através de um aumento da permeabilidade do hipocampo, e permeabilidade da BI (**Figura 8**), avaliado através do aumento da permeabilidade do cólon ao composto fluoresceína de sódio. Cabe ressaltar que, o exercício físico em esteira (EF), uma única administração de agmatina (Agm), ou a combinação do EF com Agm, preveniu totalmente ou em parte a maioria dos efeitos comportamentais, bem como alterações no conteúdo de citocinas e permeabilidade da BHE e BI induzidos pelo LPS.

De fato, o LPS é um modelo amplamente utilizado na literatura para induzir o comportamento do tipo-depressivo em animais (Yin *et al*., 2023). Um recente estudo

demonstrou que o exercício físico apresenta a capacidade de atenuar o comportamento do tipo-depressivo relacionado a marcadores pró-inflamatórios (Li *et al*., 2025), além de atenuar déficits cognitivos induzidos por LPS em camundongos (Choi *et al*., 2024). Em humanos, é observado níveis reduzidos de LPS circulante em indivíduos exercitados, quando comparado a indivíduos sedentários (Lira *et al*., 2010).

Da mesma forma, foi demonstrado que outras estratégias de tratamentos podem prevenir o desenvolvimento do comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS. É relatado que o pré-tratamento de 7 dias com agmatina (20 mg/kg, i.p.) é capaz de prevenir o efeito do tipo-depressivo induzido pelo LPS (Gawali *et al.*, 2016). Uma única administração aguda de agmatina é capaz de reverter o comportamento do tipo-depressivo induzido por estresse crônico imprevisível (Neis, Vivian B. *et al*., 2016) e corticosterona (Neis *et al*., 2018). Outras abordagens que avaliam a atividade do tipo-antidepressiva profilática e sustentada têm ganhado destaque na literatura. Foi demonstrado que uma única administração de cetamina (30 mg/kg i.p.) seguida por um período de 7 dias de *washout* previne o desenvolvimento do comportamento do tipo-depressivo induzido por diferentes sorotipos de LPS (Mastrodonato *et al*., 2020). Estudos realizados em nosso laboratório também demonstraram que a administração de cetamina (5 mg/kg i.p.) seguida de 7 dias de *washout* preveniu o comportamento do tipo-depressivo induzido por corticosterona (Camargo *et al*., 2020) e LPS (Camargo *et al*., 2021). Nosso grupo também observou que a agmatina potencializou o efeito da cetamina (combinação de uma única administração de agmatina com cetamina, 0,01mg/kg + 0,1 mg/kg, respectivamente), levando a uma redução do tempo de imobilidade de camundongos *Swiss* machos que perdurou até 7 dias, concomitante ao aumento de espinhos dendríticos maduros no córtex pré-frontal (Freitas *et al*., 2020). Adicionalmente, dados ainda não publicados do nosso laboratório indicam que a administração de agmatina (1 e 5 mg/kg) seguida por um período de 7 dias de *washout* preveniu o comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS (0,83 mg/kg) em camundongos *Swiss* machos (Valverde, 2023).

Em nosso estudo, a administração de LPS resultou em um aumento do tempo de imobilidade no TSC, indicando que os animais desenvolveram um comportamento do tipo-depressivo. Este comportamento foi prevenido pelo EF, uma única administração de Agm, ou combinação de ambos após um período de 7 dias de *washout*. Apesar de tanto o EF quanto a Agm apresentarem efeito frente ao comportamento do tipo-depressivo, inclusive induzido por inflamação (Li *et al*., 2025; Gawali *et al.*, 2016), não foi possível observar um efeito sinérgico na combinação de ambas as estratégias na prevenção do comportamento do tipo-depressivo. A ausência deste efeito sinérgico, talvez possa ser devido a dose de Agm utilizada (5 mg/kg) que

pode ter gerado um efeito robusto *per se*. Foi observado que a agmatina apresenta efeito tipo antidepressivo em doses muito baixas, por exemplo: a) na dose de 0,1 mg/kg reduz o tempo de imobilidade no TSC em camundongos *Swiss* machos controle (sem indução de comportamento do tipo-depressivo) (Freitas *et al*., 2020); b) uma única administração na dose de 0,0001 mg/kg seguido da indução do modelo do tipo-depressivo pela administração de neurotoxina dopaminérgica 1-metil-4-fenilpiridínio em camundongos C57BL6 machos causou efeito do tipo-antidepressivo (Moretti *et al*., 2015); c) a administração subcrônica de agmatina (21 dias) em doses de 0,1 e 0,01 mg/kg foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade no TSC em camundongos *Swiss* fêmeas controle (Freitas *et al*., 2014). Apesar de não ter sido feita uma curva dose-resposta do efeito antidepressivo profilático da agmatina, uma dose bem superior a mínima dose efetiva foi empregada no presente protocolo experimental. Esta dose de agmatina é baseada em resultados prévios do nosso grupo com cetamina, no qual observou-se que o efeito antidepressivo profilático da cetamina requer uma dose 5 vezes maior do que a dose antidepressiva terapêutica de cetamina no modelo de comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS em camundongos *Swiss* machos (Camargo *et al*., 2021). Além disso, como comentado previamente, as doses de agmatina de 1 e 5 mg/kg apresentaram efeito tipo antidepressivo profilático neste modelo (Valverde, 2023).

Cabe ressaltar que na presente abordagem, tanto o EF quanto Agm (uma única administração) apresentaram efeito do tipo-antidepressivo sustentado, uma vez que os animais foram submetidos ao LPS após 7 dias de *washout*, no qual nenhuma manipulação foi realizada com estes animais. A agmatina é um composto que demonstra alta tolerabilidade em camundongos por via oral (tratamento diário de 900 mg/kg por uma semana e 300 mg/kg por 15 semanas) (Bergin *et al*., 2019). Foi observado que a agmatina possui uma meia-vida plasmática de 74,4 - 117 minutos após administração oral de 100 e 300 mg/kg em ratos Sprague-Dawley, respectivamente (Clements *et al*., 2023). Quando administrada por via intravenosa, a agmatina apresenta sua concentração máxima no cérebro em 15 minutos, contudo, é observado que possui uma meia vida de eliminação mais lenta no cérebro de 8,5 horas (Clements *et al*., 2023). Estes dados de meia-vida da agmatina sugerem que após os 7 dias de *washout* estabelecidos em nosso protocolo, os efeitos observados não seriam mais provenientes da presença da agmatina, mas provavelmente decorrentes da indução de neuroplasticidade. Estes efeitos de neuroplasticidade podem ser, em parte, devido a capacidade da agmatina em bloquear os receptores NMDA em interneurônios GABAérgicos, promovendo a desinibição sináptica e liberação transitória de glutamato na fenda sináptica. A agmatina também bloqueia os receptores NMDA na fenda sináptica, levando a ativação de receptores AMPA pelo glutamato

liberado, culminando na ativação da via da mTOR e produção de proteínas sinápticas, como PSD-95 e GluA1 (Neis, Vivian Binder *et al*., 2016). Estas cascatas de sinalizações e produção de proteínas sinápticas levaria a efeitos de neuroplasticidade, promovendo um estado de resiliência prolongada ao desenvolvimento do comportamento do tipo-depressivo. De forma semelhante, o exercício físico também é reportado por induzir neuroplasticidade, induzindo resiliência ao TDM (Zhao *et al*., 2020).

Os resultados dos parâmetros avaliados no TCA demonstraram que o LPS reduziu a distância total percorrida, distância percorrida no centro, porcentagem da distância percorrida no centro em relação a distância total percorrida, o número de entradas e tempo total no centro do aparato 24 horas após sua administração. O EF e Agm, sozinhos ou em combinação, não foram capazes de prevenir essas reduções. Estes resultados obtidos no TCA necessitam de atenção. Um estudo prévio conduzido em nosso laboratório não observou redução na locomoção de camundongos *Swiss* machos após a administração de LPS (0,83 mg/kg, sorotipo 0111:B4) (Camargo *et al*. 2021). Contudo, resultados ainda não publicados em nosso laboratório, obtidos com LPS (0,83 mg/kg, sorotipo 0111:B4), observaram o mesmo padrão de redução na locomoção de animais administrados com LPS. Na literatura é possível observar outros estudos que vão ao encontro dos resultados obtidos, porém utilizando animais C57BL/6. Foi observado a mesma dose de LPS (0,83 mg/kg, sorotipo 0111:B4) levou a redução da locomoção de camundongos C57BL/6 machos, mesmo nos grupos submetidos a algum tratamento (Chan *et al*., 2020; Tito *et al*., 2021). O estudo conduzido por Chan et al. (2020) também observou uma redução no tempo total no centro do campo aberto (Chan *et al*., 2020). Apesar de o EF e a agmatina isoladamente ou associados não terem sido efetivos para prevenir o comportamento tipo-ansioso causado pelo LPS no campo aberto, observamos que nos animais que não receberam LPS (grupos controle administrados com salina), o EF, Agm sozinhos ou em combinação causaram um aumento do número de entradas no centro do aparato, e somente o EF aumentou o tempo no centro do aparato, quando comparado com o grupo controle. Esta maior exposição no centro da arena indica que estes animais apresentaram um comportamento do tipo-ansioso reduzido. Porém, a atividade ansiolítica do exercício físico é relatada em camundongos. Um estudo recente demonstrou que o exercício físico em roda de corrida voluntária possui atividade ansiolítica através do aumento do número de entradas e tempo total no centro do campo aberto no TCA, além de aumentar o tempo nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (Yang *et al*., 2024). Resultados do nosso laboratório ainda não publicados demonstraram que o LPS (0,83 mg/kg) reduz o número de cruzamentos e tempo no centro e aumenta a latência para a primeira entrada no centro no TCA, efeito este não prevenido pela

administração de agmatina (1 e 5 mg/kg). Estes resultados corroboram com os achados neste estudo, indicando que a agmatina parece não ter um efeito do tipo-ansiolítico nos parâmetros avaliados no TCA, em modelo de administração de LPS.

Nossos resultados também indicaram que um estímulo inflamatório induzido por LPS leva a uma redução no tempo total de *grooming* no TBS. O comportamento de *grooming* nos animais é induzido devido à viscosidade da solução sacarose borrifada no dorso dos animais, e pode ser associado à motivação e autocuidado (Moretti *et al.*, 2012). Neste caso, a redução do tempo total de *grooming* indica um comportamento do tipo-anedônico, visto que a solução de sacarose borrifada no animal é uma solução hiperpalatável, e a redução do tempo de *grooming* indica uma redução na motivação do animal. Contudo, foi possível observar que tanto o EF, uma dose de Agm, bem como a combinação das duas estratégias foram capazes de prevenir a redução do tempo total de *grooming* dos animais. Este resultado indica que ambas as estratégias impediram o desenvolvimento do comportamento do tipo-anedônico nos animais. Porém, não foi possível observar um efeito sinérgico na prevenção do efeito do tipo-anedônico na combinação de ambas as abordagens. Estes dados corroboram e estendem a literatura disponível. Estudos demonstraram que a agmatina (20 e 40 mg/kg) é capaz de reverter o comportamento do tipo-anedônico no teste de preferência por sacarose induzido por CUMS (Gawali *et al*., 2017). A agmatina (0,0001, 0,1 e 1 mg/kg) também reverte o comportamento do tipo-anedônico no TBS induzido por administração de 1-metil-4-fenilpiridínio (Moretti *et al*., 2015). Da mesma forma, o exercício físico em roda de corrida voluntária previne a redução do tempo total de *grooming* no TBS de animais expostos a estresse de repetida derrota social (Calpe-López *et al*., 2022). De forma similar, o exercício físico em roda de corrida voluntária também preveniu a redução do tempo total de *grooming* no teste de preferência por sacarose em animais submetidos a estresse crônico por derrota social (Mul *et al*., 2018). Contudo, esta é uma evidência inédita de um efeito anti-anedônico profilático e sustentado da agmatina e do exercício físico em esteira. É importante destacar o efeito sustentado de ambas as estratégias, pois mesmo após uma semana de *washout*, ainda apresentavam seus efeitos. Pode-se pressupor que, estes efeitos sejam devido a indução de neuroplasticidade, e não do efeito da agmatina *per se* no organismo, e nem de moléculas produzidas pelo exercício físico presentes no organismo. Contudo estudos futuros são necessários para confirmar esta hipótese.

A utilização de LPS como modelo de indução de um comportamento do tipo-depressivo também leva a um aumento de citocinas pró-inflamatórias na periferia e no SNC (da Silva *et al*., 2024). Estudos demonstram que a administração de LPS (1 mg/kg) leva a um aumento nos níveis de IL-1β no hipocampo e no CPF de camundongos C57BL/6 (Rezaei *et al.*, 2024). É

relatado que a administração de LPS (750 μg/kg i.p. por 7 dias) reduz os níveis de IL-10, enquanto eleva TNF-α e IL-1β no cérebro total de camundongos C57BL/6J (Zhao *et al*., 2019). Adicionalmente, uma dose de 0,83 mg/kg de LPS é capaz de causar prejuízos na permeabilidade da BHE, o que provoca aumento de mediadores pró-inflamatórios no SNC (Li; Zheng; Han, 2020). Os resultados demonstram que o exercício físico é capaz de modular a neuroinflamação induzida por LPS. Foi demonstrado que a infusão de plasma derivado de camundongos exercitados reduz a neuroinflamação no hipocampo induzida por LPS (De Miguel *et al.*, 2021). De forma similar, o exercício físico em esteira inibe a ativação microglial por meio da inibição da via do complemento (Wei *et al.*, 2023). Também é demonstrado que o exercício físico reduz o imunoconteúdo de IL-1β no hipocampo de camundongos administrados com LPS (0,1 mg/kg, uma dose por semana por 4 semanas) (Choi *et al*., 2024). De forma similar, também é relatado que a agmatina possui atividade anti-inflamatória a nível de SNC. Foi demonstrado que a agmatina reverte a indução da expressão gênica de marcadores inflamatórios relacionados a via do inflamassoma NLRP3, incluindo IL-1β, no hipocampo de ratos submetidos a estresse agudo por contenção (Sahin *et al*., 2016). Em nosso estudo, observamos que o LPS aumentou os níveis de IL-1β no hipocampo e a permeabilidade da BHE, avaliada pela permeabilidade do hipocampo ao fluoróforo fluoresceína de sódio. Diferente do observado na literatura, o EF não apresentou um efeito protetor frente o aumento de IL-1β causado pelo LPS. Contudo, é importante ressaltar as diferenças entre o protocolo de exercício físico utilizado neste estudo, e protocolos disponíveis na literatura. Por exemplo, no estudo de Choi et al (2024) as administrações de LPS (0,1 mg/kg, 1x/semana, 4 semanas) foram realizadas concomitantemente com o exercício físico. Já em nosso protocolo, o LPS foi administrado 8 dias após o fim do exercício físico, levando a acreditar que os mecanismos anti-inflamatórios necessitem da prática de exercício físico e não são sustentados após o tempo de washout e que o efeito antidepressivo profilático do exercício físico parece depender de mecanismos adicionais. Somente a Agm sozinha ou associada ao EF foi capaz de prevenir o aumento de IL-1β no hipocampo. Contudo, tanto o EF, quanto a Agm, sozinhos ou em combinação, preveniram o aumento da permeabilidade da BHE induzido por LPS. Nos níveis de TNF-α no hipocampo, foi possível observar um efeito principal dos grupos que receberam agmatina, ou seja, todos os grupos que foram administrados com Agm (controles e LPS) apresentaram níveis reduzidos de TNF-α no hipocampo. Já nos níveis de IL-10, observou-se apenas uma tendência de aumento desta citocina no grupo EF que recebeu LPS. Este conjunto de dados supõe que a Agm apresenta um melhor efeito nos marcadores inflamatórios avaliados no hipocampo. Contudo, ambas as estratégias foram capazes de prevenir a disrupção da BHE causada pelo LPS. Neste contexto,

o efeito do EF e Agm em prevenir a disrupção da BHE impede que mediadores pró-inflamatórios provenientes da periferia se transloquem para o cérebro (Medina-Rodriguez; Beurel, 2022). Estes mediadores inflamatórios, como o próprio LPS, podem ser provenientes do lúmen intestinal, liberados na corrente circulatória por meio do aumento da permeabilidade da BI (Ghosh *et al*., 2019).

Adicionalmente, foi realizada a investigação de marcadores inflamatórios e permeabilidade da barreira no cólon. É demonstrado na literatura que o exercício físico é capaz de exercer efeitos benéficos através da modulação do intestino e microbiota intestinal (Souza *et al*., 2023). Além disso, é relatado que a agmatina é majoritariamente produzida pela microbiota intestinal, além de possuir capacidade de modular a composição da microbiota intestinal positivamente (Saha *et al*., 2023). Os resultados obtidos em nosso estudo evidenciaram que o LPS é capaz de aumentar os níveis de IL-1β no cólon, bem como aumentar a sua permeabilidade à fluoresceína de sódio, indicando uma maior permeabilidade da BI. Contudo, observamos que apenas a combinação do EF com Agm foi capaz de prevenir o aumento de IL-1β no cólon. De forma inesperada, também observamos que os níveis de IL-1β estavam aumentados no cólon dos animais do grupo LPS que receberam Agm, quando comparados ao grupo LPS. Porém, esse aumento inflamatório não foi refletido na permeabilidade do cólon, no qual observamos que tanto o EF, quanto a Agm, sozinhos ou em combinação, preveniram o aumento de permeabilidade do cólon induzido pelo LPS. Foi também observado um efeito principal do EF em reduzir os níveis de TNF-α, tanto nos grupos controle, quanto nos grupos administrados com LPS. Corroborando estes dados, um estudo conduzido por Rosa et al (2020) demonstrou que o exercício físico apresenta um papel protetor no intestino (duodeno), através da prevenção da indução de encurtamento das microvilosidades intestinais e empacotamento desordenado induzido pela administração de Aβ1-40 (Rosa *et al*., 2020). Também foi observado que o exercício físico protege o epitélio da BI, inibindo a permeabilidade intestinal, em camundongos submetidos a dieta hiperlipídica (Yu *et al*., 2022). Também é relatado que a agmatina é capaz de melhorar a contagem de células caliciformes e a relação vilosidade/cripta de ratos submetidos a disbiose intestinal pela administração de antibióticos (Rahangdale *et al*., 2024). Desbalanços intestinais, como a disbiose, inflamação e aumento da permeabilidade intestinal têm sido diretamente relacionados com o TDM (Liu, Lanxiang *et al*., 2023). É relatado que o intestino se comunica com o cérebro através do nervo vago, peptídeos e moléculas biologicamente ativas, influenciando a atividade do SNC (Loh *et al*., 2024). Processos inflamatórios no intestino, além de interromperem ou prejudicarem esta comunicação, possibilitam a liberação de compostos inflamatórios na corrente circulatória, que

por sua vez, podem levar a disrupção da BHE e gerar neuroinflamação (Ghosh *et al*., 2020; Bairamian *et al*., 2022).

O córtex frontal também é um importante objeto de estudo no campo do TDM, tanto devido a sua própria desregulação no TDM (Hare; Duman, 2020), quanto ao impacto do seu controle descendente sobre o hipocampo, influenciando processos cognitivos (Yadav; Toader; Rajasethupathy, 2024). Em nosso estudo, avaliamos alterações na plasticidade, proteínas de junção oclusiva e vias do inflamassoma NLRP3 no córtex frontal dos camundongos. Este segundo conjunto experimental apresentou resultados comportamentais similares (dados não mostrados) aos resultados do primeiro conjunto experimental (Figura 6). Inicialmente foi observado que o LPS induziu redução no mRNA de *Fndc* e *Bdnf* no córtex frontal dos animais, não sendo prevenida pelos tratamentos. É relatado que o LPS causa uma redução na expressão de *Fndc5* no córtex frontal de camundongos, e pacientes com TDM e TDM com características psicóticas apresentam redução no mRNA de *Fndc5* no CPF dorsolateral (Lima-Filho et al., 2023). Adicionalmente, o LPS reduz o imunoconteúdo de BDNF no CPF, mas não altera o imunoconteúdo de FNDC5 no CPF de camundongos (Choi *et al*., 2024).

Nós também observamos que o EF, Agm e a combinação de EF+Agm preveniram o aumento da permeabilidade do córtex frontal induzida pelo LPS. Adicionalmente, foi observado um efeito principal do LPS em reduzir a expressão do mRNA de *zonulina-1* e aumentar a expressão do mRNA de *claudina-5*. A capacidade do LPS de causar uma disrupção na BHE, além de alterar o mRNA e imunoconteúdo de proteínas relacionadas às junções oclusivas é discutida na literatura (Peng *et al*., 2021). É evidenciado que a administração de LPS 5 mg/kg aumenta a permeabilidade do encéfalo a fluoresceína de sódio, e reduz o mRNA e imunoconteúdo de zonulina (Gan *et al*., 2024). Em modelos celulares, a utilização de LPS (0,1µg/mL) reduz o imunoconteúdo de zonulina-1 após 24 horas, mas não altera o imunoconteúdeo de claudina-5 e ocludina (Zou *et al*., 2022). Além disto, o LPS aumenta o imunoconteúdo de claudina-5 na concentração de 0,01 µg/mL, mas reduz o imunoconteúdo em concentrações de 1 µg/mL ou superiores (Zheng; Zhang; Hu, 2018). É também relatado que LPS na concentração de 10 µg/mL reduz o imunoconteúdo de Ocludina e zonulina-1. Este efeito do LPS não é observado na concentração de 1ug/mL (Qin *et al*., 2015). Estes experimentos com células indicam que a alteração do mRNA e imunoconteúdo de proteínas de junção oclusiva pode variar de acordo com a concentração utilizada de LPS.

A capacidade da agmatina e do exercício físico em exercer sua atividade do tipo-antidepressiva, deve-se em parte, a sua modulação da inflamação. A agmatina reduz mRNA de ASC, caspase-1 e NLRP3 no CPF em modelo de estresse por contenção em ratos (Sahin *et al*.,

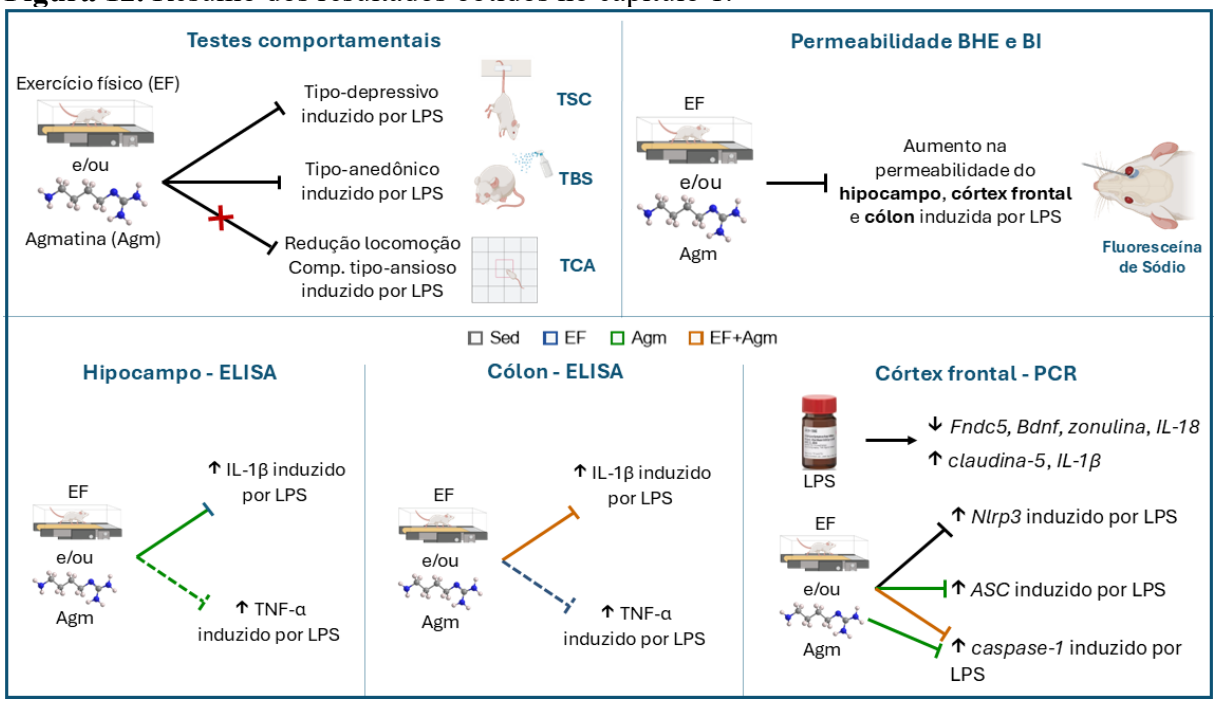
2016) e redução do imunoconteúdo de NLRP3 em ratos submetidos a CUMS (Sahin *et al*., 2019). Além disso, a administração de agmatina atenua o aumento no imunoconteúdo de NLRP3 no soro de ratos Wistar submetidos a protocolo com estreptozotocina (Azar *et al*., 2025). Por sua vez, o exercício físico é capaz de inibir o aumento do imunoconteúdo de NLRP3 no hipocampo de camundongos submetidos a protocolo de administração de peptídeo beta-amiloide (Rosa *et al*., 2021). De forma semelhante, o exercício físico inibe o aumento de mRNA e imunoconteúdo de NLRP3 no hipocampo de camundongos fêmeas submetidas a ovariectomia para indução do comportamento do tipo-depressivo (Wang *et al*., 2016). No presente estudo, podemos observar que o EF, a Agm, e a combinação de EF+Agm foram capazes de atenuar o aumento da expressão de *Nlrp3*. Contudo, somente a Agm foi capaz de atenuar o aumento de mRNA da ASC, e a Agm e combinação de EF+Agm atenuaram o aumento da expressão do mRNA da *caspase-1* induzido pelo LPS no córtex frontal. Em relação ao mRNA das citocinas maturadas pelo inflamassoma NLRP3, um aumento no mRNA de *IL-1β* foi observado em todos os grupos administrados com LPS. Contudo, todos os grupos administrados com LPS apresentaram redução na expressão do mRNA de *IL-18*. Embora a IL-1β e a IL-18 pertençam à mesma família de citocinas e compartilhem o processamento dependente do inflamassoma, sua regulação transcricional difere substancialmente. A IL-1β é fortemente dependente de NF-κB e requer um *priming* robusto após a ativação do TLR4, enquanto a IL-18 é frequentemente expressa de forma constitutiva e menos dependente de transcrição (Zhu; Kanneganti, 2017). Uma compreensão mais detalhada das diferenças na expressão de IL-1β e IL-18 requer estudos futuros.

O tratamento e profilaxia do TDM é um desafio global (Ormel *et al*., 2020; World Health Organization, 2023). Em nosso estudo, o exercício físico e a agmatina se apresentam como candidatos promissores à prevenção do desenvolvimento da depressão associada a fatores inflamatórios. Contudo, novos estudos utilizando outros modelos de indução do comportamento do tipo-depressivo são necessários para validar as abordagens utilizadas neste estudo em diferentes contextos. Além disso, é importante citar algumas limitações do estudo. A utilização do TSC como primeiro comportamento pode ter influenciado os testes comportamentais posteriores, devido ao potencial estressor apresentado pelo TSC. A redução do tamanho amostral em alguns grupos experimentais devido a presença de *outliers* pode der prejudicado, em certo ponto, as análises estatísticas e interpretação dos resultados.

4.1.5 Conclusão

Os resultados obtidos, ilustrados na **Figura 12**, demonstram que o LPS é capaz de causar um comportamento do tipo-depressivo e anedônico nos animais, além de induzir a inflamação no hipocampo, córtex frontal e cólon. O EF e a Agm, sozinhos ou em combinação preveniram o desenvolvimento de comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS no TSC e do tipo-anedônico no TBS. Contudo, nenhum efeito sinérgico foi observado na combinação do EF+Agm. Somente a Agm e a combinação EF+Agm preveniram o aumento do conteúdo de IL-1β no hipocampo após a administração de LPS. A Agm também reduziu o conteúdo de TNF-α tanto nos grupos controle, quanto nos grupos de camundongos que receberam LPS. O EF isolado também apresentou uma tendência no aumento de IL-10 no grupo que recebeu LPS. Contudo, no cólon, somente a combinação de exercício físico com agmatina foi capaz de prevenir o aumento de IL-1β causado pelo LPS. Além disto, foi observado um efeito principal do exercício físico em reduzir o conteúdo de TNF-α no cólon dos animais tanto do grupo controle, quanto no grupo LPS. No córtex frontal, as abordagens utilizadas não preveniram a redução na expressão de *Fndc5, Bdnf* e *zonulina-1* causado pelo LPS. O LPS também induziu um aumento na expressão de *claudina-5* em todos os grupos. Em relação a via do inflamassoma NLRP3, EF, Agm e EF+Agm atenuaram o aumento da expressão de *Nlrp3*, a Agm atenuou o aumento da expressão de *ASC*, e a Agm e EF+Agm atenuaram o aumento da expressão de *caspase-1* induzida pelo LPS. Contudo, somente um efeito principal do LPS foi observado na *IL-1β* e *IL-18*. O exercício físico e agmatina, isolados ou em combinação demonstraram a capacidade de prevenir o aumento da permeabilidade da BHE no hipocampo e córtex frontal, bem como o aumento de permeabilidade da BI no cólon induzida por LPS. Esses resultados sugerem que o exercício físico e/ou agmatina podem ser úteis para prevenir a depressão associada a condições inflamatórias.

Figura 12. Resumo dos resultados obtidos no capítulo 1.



Legenda: Resumo dos resultados obtidos através do protocolo de exercício físico (EF) e/ou agmatina (Agm), frente à indução do comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS. Linhas sólidas representam efeito do tratamento; linhas tracejadas representam efeito principal do tratamento. Cores das linhas: preto indica que todos os tratamentos tiveram efeito (EF, Agm e EF+Agm), azul indica efeito do EF, verde indica efeito da Agm e laranja indica efeito do EF+Agm. TSC: teste de suspensão pela cauda; TBS: teste de borrifagem de sacarose; TCA: teste do campo aberto.

4.2 CAPÍTULO II – O PAPEL DA FNDC5/IRISINA NO EFEITO PROFILÁTICO DAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DO EXERCÍCIO FÍSICO FRENTE O COMPORTAMENTO DO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO PELO LPS

4.2.1 Introdução

O exercício físico representa uma importante estratégia não farmacológica e de fácil acesso à população. É amplamente documentada a capacidade do exercício físico em melhorar a qualidade de vida em geral e mitigar o impacto de várias doenças (Pedersen; Saltin, 2015). Em particular, o exercício físico tem um impacto benéfico na saúde mental, com potencial para melhorar os desfechos de uma série de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, os transtornos depressivos (de Almeida; Gomes da Silva; Marques, 2020; Pearce *et al.*, 2022; Souza *et al.*, 2023). A capacidade do exercício físico em modular o transtorno depressivo maior (TDM) é relatada tanto em estudos em humanos (Aghjayan *et al.*, 2022; de Almeida; Gomes da Silva; Marques, 2020; Erickson *et al.*, 2019; Garrett *et al.*, 2024; Pearce *et al.*, 2022), quanto em modelos animais (Gruhn *et al.*, 2021; Rosa *et al.*, 2021; Siteneski *et al.*, 2020). Embora a atividade física regular e o exercício físico sejam intervenções comprovadas no estilo de vida mais saudável, os mecanismos pelos quais o exercício físico exerce seus efeitos benéficos no cérebro requerem mais investigação. Além disso, há a necessidade de identificar novas moléculas e fatores envolvidos na neuroproteção mediada pelo exercício físico.

A irisina, um hormônio produto da clivagem da proteína 5 contendo o domínio tipo III da fibronectina (FNDC5), produzida pelo músculo durante o exercício físico, apresenta ações neuroprotetoras em modelos de doenças neurodegenerativas e TDM (Lourenco *et al*., 2019; Siteneski *et al*., 2018). Evidências indicam que a expressão de *Fndc5* no córtex pré-frontal pós-morte de pacientes com TDM se encontra reduzida (Lima-Filho *et al*., 2023). Também foi observado que a irisina no líquido cefalorraquidiano está positivamente correlacionada com o desempenho cognitivo e com os níveis de BDNF em humanos (Lourenco *et al*., 2020). A administração de irisina também possui a capacidade de melhorar o comportamento do tipo-depressivo e regular o metabolismo energético (Wang; Pan, 2016), além de reduzir o tempo de imobilidade em testes que avaliam comportamento do tipo-depressivo em animais sedentários (Siteneski *et al*, 2018).

Estudos recentes relatam que a irisina possa estar aumentada no lúmen de vesículas extracelulares (VEs) após o exercício físico (Chi *et al*., 2022; Shi *et al*., 2024). As VEs são partículas delimitadas por uma bicamada lipídica que são liberadas pelas células no ambiente extracelular (Welsh *et al*., 2024). Embora o espectro completo das atividades biológicas das VEs não seja totalmente compreendido, as evidências sugerem que as VEs desempenham um

papel importante na comunicação intercelular e intertecidual, incluindo o transporte de moléculas circulantes para o cérebro (Chen *et al*., 2016, 2025; Chow *et al*., 2022; Jia *et al*., 2025). É reportado que VEs derivadas de animais exercitados podem reduzir o gasto de energia em repouso apresentado por camundongos APP/PS1 (Fuller *et al*., 2025). Estas descobertas indicam que a irisina em VEs pode ser uma molécula mediadora para os efeitos benéficos do exercício físico no cérebro de camundongos. Em nosso estudo, buscamos inicialmente caracterizar o comportamento de animais exercitados selvagens (*wild-type* – WT) e FNDC5 *knockout* (KO), comparando com animais sedentários. Posteriormente, buscamos avaliar o efeito profilático das VEs derivadas dos animais exercitados e sedentários, frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por um insulto inflamatório utilizando LPS.

4.2.2 Materiais e métodos

4.2.2.1 Animais

Este trabalho foi dividido em duas etapas (**Figura 13)**: na primeira etapa, foram utilizados animais C57BL/6 WT (2 machos e 5 fêmeas para o grupo exercitado; 4 machos e 5 fêmeas para o grupo sedentário) e FNDC5 *knockout* (KO) (4 machos e 2 fêmeas), com 96-126 dias de idade, fornecidos pelo biotério da Universidade Queens (Kingston, ON, Canadá), para realizar a coleta de VEs. Estes animais foram alojados em gaiola de plástico sob condições controladas de luz (das 7:00 às 19:00 horas) e temperatura (21 ± 1°C). A gaiola possuía substrato para ninho, iglus para abrigo e um mezanino, o qual servia de segundo piso da gaiola, como enriquecimento ambiental. Os camundongos tiveram livre acesso a ração e água. Todas as manipulações foram realizadas entre 13:00 e 17:00 horas para os animais que foram submetidos ao protocolo de exercício físico de nado.

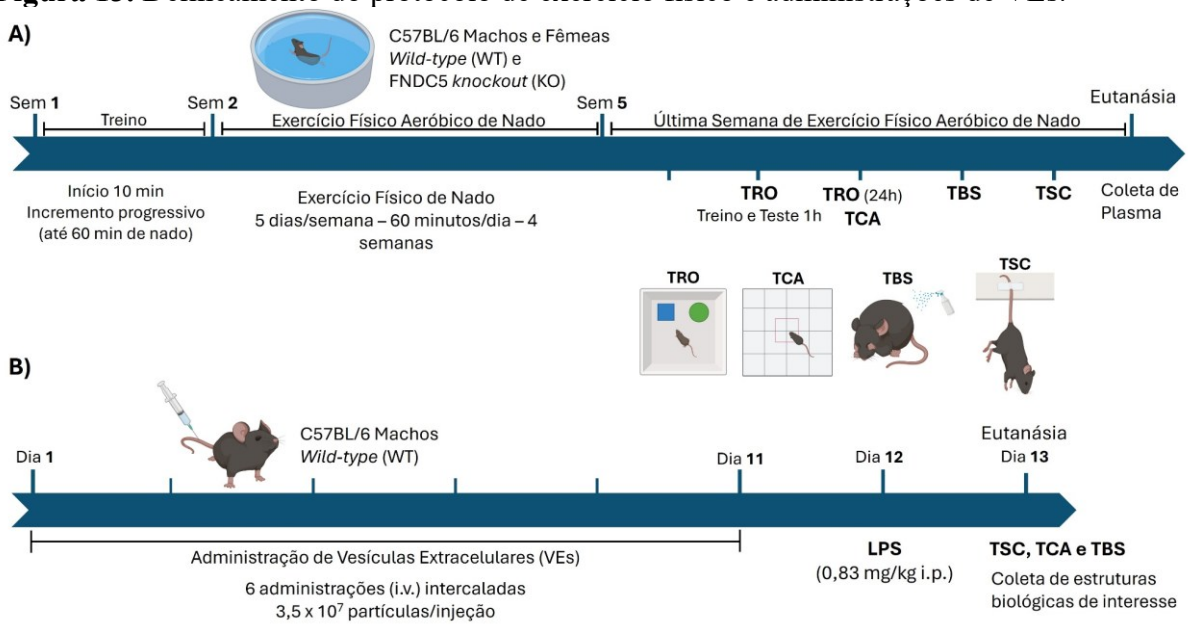
A segunda etapa do trabalho correspondeu ao estudo dos animais nos quais as VEs provenientes do grupo de animais exercitados foram utilizadas como tratamento profilático frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS. Este grupo foi composto por camundongos C57BL/6 machos, provenientes da empresa Charles River Laboratories, com idade de 53-60 dias. Estes animais foram previamente mantidos em quarentena após a sua chegada na universidade, antes que qualquer manipulação fosse realizada. Os parâmetros de alojamento foram os mesmos dos animais utilizados na primeira etapa. As injeções de VEs destes animais ocorreram durante o período da tarde.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Queen’s University, Canadá, sob número 2023-2404.

4.2.2.2 Tratamentos

Neste estudo, foram utilizados como tratamento VEs derivadas de animais exercitados (WT e KO) e sedentários WT. As vesículas extraídas do plasma destes animais foram diluídas em PBS estéril a uma concentração de 35 x 10^7 partículas/mL. Cada animal recebeu um total de 6 injeções intravenosas de VEs através da veia caudal, de forma intercalada, em um volume de 100 µL/injeção (cada injeção continha 3,5 x 10^7 partículas). Foi utilizado LPS derivado de E. coli O111:B4 (Sigma-Aldrich – L2530) como modelo de indução do comportamento do tipo-depressivo. O LPS foi diluído em solução fisiológica, e administrado em uma dose de 0,83 mg/kg i.p. O delineamento experimental pode ser observado na **Figura 13**.

Figura 13. Delineamento do protocolo de exercício físico e administrações de VEs.



Legenda: Delineamento experimental do protocolo de exercício físico aeróbico de nado, para caracterização do comportamento e avaliação de parâmetros de memória em animais selvagens (w*ild-type* - WT) e FNDC5 *knockout* (KO) exercitados e WT sedentários, e posterior coleta de vesículas extracelulares (VEs) (A). Neste protocolo, os animais exercitados foram habituados ao exercício de nado de forma gradativa. A primeira semana constituiu a fase de treino, na qual os animais iniciaram nadando por um tempo de 10 minutos. Este tempo foi aumentado gradativamente, até que os animais nadassem 60 minutos no quinto dia de treino. Os animais realizaram o exercício físico de nado pelas próximas 4 semanas (semana 2 a semana 5), 60 minutos por dia, 5 dias na semana. Durante a última semana de exercício físico, foram performados os testes comportamentais, sendo eles: teste de reconhecimento de novo objeto (TRO), teste do campo aberto (TCA), teste de borrifagem de sacarose (TBS) e teste de suspensão pela cauda (TSC). Os animais foram eutanasiados 24 horas após a última seção de exercício físico, e o sangue para a extração de VEs foi coletado em seringa com EDTA através de punção cardíaca. No segundo delineamento (B), as VEs obtidas a partir dos animais WT e KO exercitados e WT sedentários foram

utilizadas como profilaxia frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS). Cada animal recebeu 6 administrações de VEs durante 11 dias, por via intravenosa através da veia caudal, em um volume de 100 µL, contendo uma concentração de 3,5 x 10^7 partículas. Os grupos controle receberam PBS estéril. Decorridas 24 horas da última administração de VEs, foi administrado LPS para a indução do comportamento do tipo-depressivo nos animais. O comportamento (TSC, TCA e TBS) foi realizado 24 horas após a administração de LPS (0,83 mg/kg i.p.), seguido de eutanásia. As estruturas de interesse foram rapidamente dissecadas e colocadas no gelo seco. Para o material destinado ao PCR, as amostras foram armazenadas em tubos com RNAlater, e posteriormente congeladas em gelo seco, conforme indicação do fabricante.

4.2.2.3 Animais FNDC5 knockout (KO)

Os camundongos FNDC5 KO foram gerados utilizando a tecnologia CRISPR-Cas9 para atingir o éxon 3 crítico do FNDC5 endógeno. Espermatozoides congelados foram obtidos do INFRAFRONTIER/EMMA (Nome da linhagem: C57BL/6N-Fndc5<em1(IMPC)Wtsi>/WtsiPh; ID EMMA: EM: 14452) e os animais foram rederivados no McGill Integrated Core for Animal Modelling (Universidade McGill, Montreal, Canadá). Os animais foram enviados para a Queen's University e a colônia foi mantida por meio do cruzamento de machos e fêmeas heterozigotos.

4.2.2.4 Exercício físico de nado

O exercício aeróbico de nado foi realizado conforme previamente descrito (Lourenco *et al.,* 2019). Os camundongos C57BL/6 WT e KO foram submetidos a uma semana de adaptação e treino, na qual iniciaram nadando 10 minutos no primeiro dia, sendo o tempo aumentado gradualmente até que os camundongos nadassem 60 minutos ao quinto dia. As sessões de exercícios foram realizadas durante o ciclo de luz, no período da tarde, e consistiram em sessões de natação de 60 minutos, 5 dias por semana, durante 5 semanas (sendo uma semana de treinamento). Os camundongos nadaram em recipientes de plástico (44 x 30.5 x 19 cm), com a temperatura da água mantida em ~24 °C. A sessão de nado foi dividida entre machos e fêmeas, e a água trocada de um grupo para o outro. Os animais foram eutanasiados 24 horas após a última seção de nado.

4.2.2.5 Isolamento de VEs

As VEs foram isoladas do plasma de camundongos exercitados (WT e KO) e sedentários WT. Brevemente, 300 µL do plasma dos animais foi previamente tratado com 3 µL trombina (GeneBio Systens, TMEXO-1), conforme as especificações do fabricante, para a preparação da amostra para a extração de VEs. A extração das VEs foi realizada através de kit comercial

ExoQuick Ultra para soro e plasma (GeneBio Systens, EQULTRA-20A-1) utilizando 250 µL do plasma previamente tratado com trombina. Este processo envolveu a utilização de uma coluna para a extração e purificação das VEs. As VEs purificadas foram armazenadas a -80ºC até sua utilização.

4.2.2.6 Análise de rastreamento de nanopartículas

A distribuição, concentração e tamanho das VEs derivadas do plasma foi realizada no instrumento ZetaView PMX 110 V3.0 (Particle Metrix GmbH; Meerbusch, Alemanha). As amostras foram diluídas numa proporção 1:1000 em PBS e medidas em triplicata utilizando as configurações idênticas do equipamento. A solução contendo VEs (1 mL) foi injetada na célula do equipamento para leitura. A leitura das concentrações e tamanhos das partículas foi feita analisando 11 posições diferentes na célula com três ciclos de leitura em cada posição. Os parâmetros de aquisição foram: Pré-aquisição – temperatura 23 °C, sensibilidade 80 ou 85, taxa de quadros 30 fps, obturador 55 ou 100 e duração do pulso do laser igual à duração do obturador. Pós-aquisição – brilho mínimo 20, tamanho máximo 500 pixels, tamanho mínimo 5 pixels. A calibração do equipamento foi realizada antes da leitura das amostras usando esferas de poliestireno de 100 nm. Nesta etapa, foram verificadas as medições de qualidade da célula, alinhamento do instrumento, foco, temperatura, condutividade, campo elétrico e desvio de luz.

4.2.2.7 Testes comportamentais

Teste de Suspensão pela Cauda (TSC): o tempo total de imobilidade foi registrado de acordo com o método previamente descrito (STERU et al., 1985). Resumidamente, os camundongos foram suspensos 50 cm acima do chão por fita adesiva colocada a aproximadamente 1 cm da ponta da cauda. O tempo de imobilidade foi registrado manualmente durante um período de 6 min por um observador experiente e cego à condição do animal (Neis *et al*., 2014).

Teste do Campo Aberto (TCA): para avaliar a locomoção e atividade exploratória dos animais, os animais foram submetidos individualmente ao TCA conforme (Bodart-Santos *et al.*, 2023). O aparato consiste em uma arena medindo 40 x 40 x 35 cm, na qual os animais foram posicionados no mesmo canto pré-definido e os comportamentos foram registrados durante uma sessão de 5 minutos. A distância total percorrida, latência para entrada no centro do aparato, número de entradas no centro e tempo de permanência no centro foram contabilizados utilizando o software EthoVision (Noldus., Wageningen, Países Baixos).

Teste de Borrifagem de Sacarose (TBS): inicialmente, os animais foram posicionados dentro de uma arena (40 x 40 x 35 cm) por 1 minuto para habituação ao ambiente. Em seguida, os animais foram retirados da arena, foi borrifada uma solução de sacarose a 10% (m/V) sobre a pelagem dorsal e foram imediatamente reinseridos no aparato. Após a borrifagem, o tempo de latência para o primeiro episódio de autolimpeza (latência para o primeiro *grooming*) e o tempo total de autolimpeza (tempo total de *grooming*) foram registrados por 5 min. O aparato foi limpo com solução de álcool 10% entre os testes (Moretti *et al*., 2012).

Teste de reconhecimento de novo objeto (TRO): o teste foi realizado em uma arena medindo 40 x 40 x 35 cm. Na fase de treinamento, os animais foram colocados na arena na presença de dois objetos idênticos localizados no centro e ficaram livres para explorar os objetos por 5 minutos. Foi avaliado a memória de curta e longa duração dos animais. Para avaliação da memória de curta duração, o teste foi realizado uma hora após o treinamento. Um dos objetos foi substituído por um novo objeto (chamado de objeto novo) e os animais foram reinseridos na arena. A avaliação de memória de longa duração foi realizada vinte e quatro horas após o treinamento. O objeto previamente substituído (objeto novo) foi novamente substituído por um novo objeto, e os animais foram inseridos na arena. O tempo gasto na exploração de cada objeto foi medido. Os animais com um tempo total de exploração inferior a 5 segundos na fase de teste e que obtiveram uma preferência de 70% por um objeto na fase de treino foram excluídos dos testes. Os resultados são expressos como a porcentagem de tempo gasto na exploração de cada objeto e foram analisados por meio de um teste t de Student de uma amostra, comparando o tempo médio de exploração de cada objeto com o valor fixo de 50% (nível de chance). O índice de discriminação foi calculado utilizando o tempo (s) de exploração dos objetos utilizando a seguinte fórmula: índice de discriminação = (tempo no novo objeto – tempo no objeto familiar) / (tempo no novo objeto + tempo no objeto familiar) (Bodart-Santos *et al.*, 2023).

4.2.2.8 Análise de mRNA por PCR em tempo real

As amostras de hipocampo foram removidas e imediatamente armazenadas em RNAlater (Sigma-Aldrich, R0901), e posteriormente congeladas. O RNA foi extraído de amostras de hipocampo utilizando o kit HiPure Universal RNA Kit (GeneBio System, R412003). Este processo envolveu a homogeneização dos tecidos em um tampão de lise e a purificação do RNA através de purificação baseada em coluna. A qualidade e a concentração do RNA foram avaliadas usando um espectrofotômetro Nanodrop. Para qPCR, o cDNA foi sintetizado usando o kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade da Applied Biosystems e, em seguida, adicionado primers específicos para *Fndc5*, *Bdnf*, *IL-1β*, *TNF-α* e *β-actina*, e SYBR Green

Master Mix para obter um volume total de reação de 20 µL. Os níveis de expressão dos genes foram normalizados para o *β-actina* e analisados usando o método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ para determinar os níveis de expressão relativos. Para garantir a precisão e a reprodutibilidade, todas as reações foram realizadas em triplicata. A sequência dos primers utilizados foi a seguinte: *Fndc5*, *Forward*: 5'-TGGCCTCAAAGAACAAAGATGA-3' e *Reverse*: 5'-CATACTGGCGGCAGAAGAGA-3'; *Bdnf*, *Forward*: 5'-TGGCCCTGCGGAGGCTAAGT-3' e *Reverse*: 5'-AGGGTGCTTCCGAGCCTTCCT-3'; *IL-1β*, *Foward*: 5'-GCAACTGTTCCT GAACTCAAC T-3' e *Reverse*: 5'-ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT-3'; *TNF-α*, *Foward*: 5'-TCTCATGCACCATCAAGGACT-3' e *Reverse*: 5'-ACCACTCTCCCTTTCCAGAAC TCA-3'; *β-actina*, *Forward*: 5'-CAGATGTGGATCAGCAAGCA-3 e *Reverse*: 5'-AAGGGTGTAAAACGCAGCTC-3'.

4.2.2.9 Genotipagem dos animais

Os animais foram genotipados antes do início dos protocolos utilizando primers específicos. A genotipagem para os animais FNDC5 KO foi realizada de acordo com protocolos padrão. Resumidamente, o DNA genômico foi extraído de secções das orelhas dos camundongos e submetido a amplificação utilizando os primers específicos *Fndc5_DF1* 5'-AAAGGCTCAGGAGGTCTTGG-3' e *Fndc5_DR1* 5'- ACCCAACATAGACCCAGGAA-3', *Fndc5_EF1* 5'-GACCTGGAGGAGGACACAGA-3' e *Fndc5_ER1* 5'-TCTGTGTCCTCCTCCAGGTC-3'. O ciclo térmico consistiu em 35 ciclos a 94 °C por 30 segundos, 58 °C por 30 minuto e 72 °C por 30 segundos. Os produtos da PCR foram resolvidos em um gel de agarose a 2%, com a adição de DyeNA-View (GenBio Systens, M7011), evidenciando bandas específicas para animais transgênicos.

4.2.2.10 Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram feitas utilizando o programa Graphpad Prism. Os dados estão apresentados como média ± erro padrão da média (S.E.M.). As diferenças entre os grupos experimentais foram determinadas pela análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste post-hoc de Tukey. Para as medidas de peso corporal dos animais, foi empregado o teste de ANOVA de duas vias com medidas repetidas, seguido de pelo teste post-hoc de Tukey. Nos resultados obtidos através do teste de reconhecimento de novo objeto, os resultados foram analisados através do teste t de Student de uma amostra para determinar se o índice de

exploração para cada objeto foi diferente da média de chance de 50%. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.2.3 Resultados

4.2.3.1 Efeito do exercício físico de nado no comportamento, cognição e avaliação dos níveis de irisina nos camundongos WT e FNDC5 KO

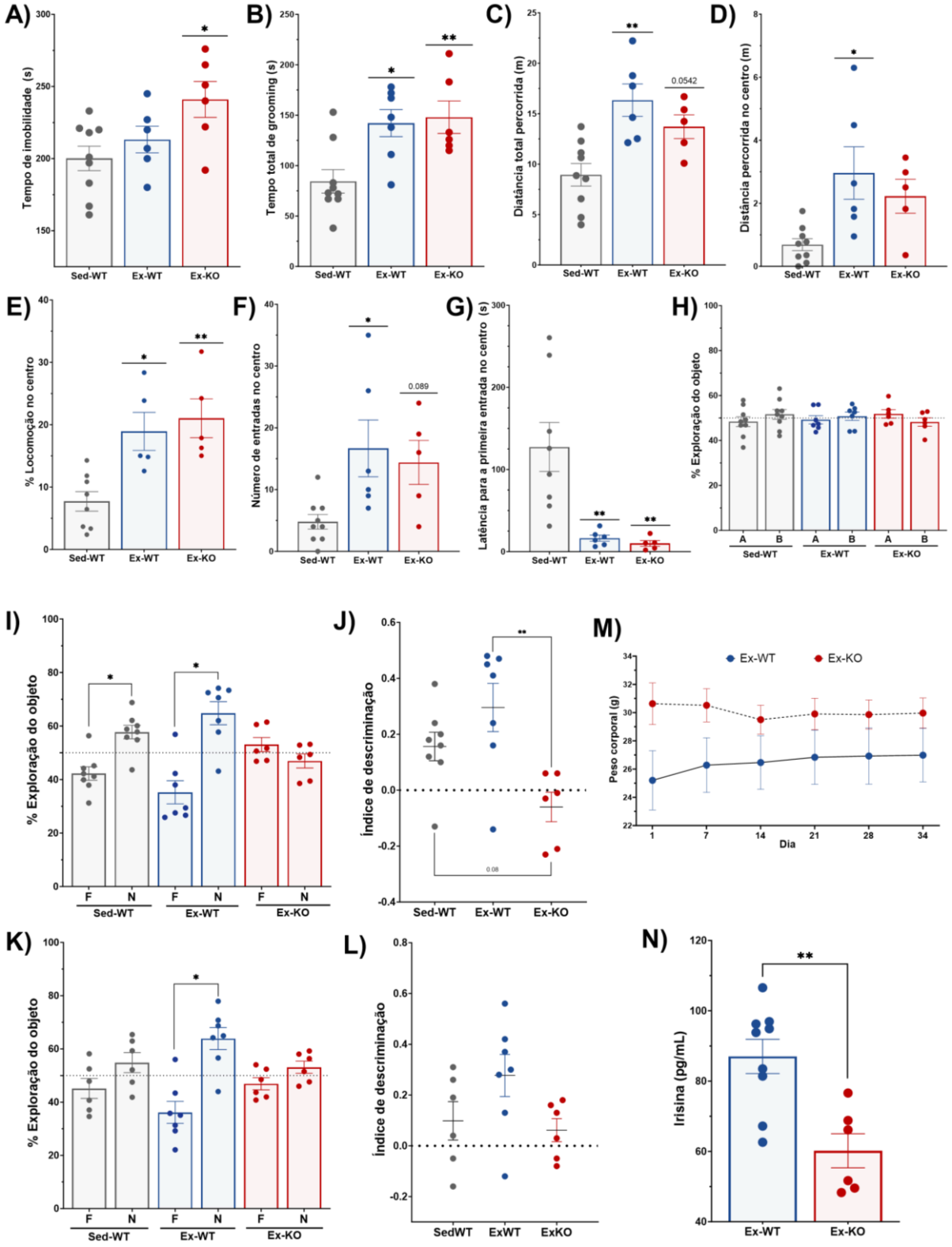
É possível observar os efeitos de 5 semanas de exercício físico de nado no comportamento (TSC, TBS e TCA) em camundongos WT e FNDC5 KO, bem como a comparação com os animais controle WT sedentários (**Figura 14A-G)**. A ANOVA de uma via mostrou um efeito significativo dos protocolos [$F_{(2,18)} = 4,406$, $p < 0,05$], sendo que o teste post-hoc de Tukey mostrou que os animais Ex-KO apresentaram um maior tempo de imobilidade no TSC quando comparados ao controle (**Figura 14A**). Não foram observadas diferenças entre os grupos Sed-WT x Ex-WT e Ex-WT x Ex-KO ($p > 0.05$). No TBS, a ANOVA indicou um efeito do exercício de nado no tempo total de grooming [$F_{(2,19)} = 7,435$; $p < 0,001$), no qual os animais Ex-WT ($p < 0,05$) e Ex-KO ($p < 0,01$) apresentaram um maior tempo total de grooming quando comparados ao controle (**Figura 14B**). Também foi possível observar um efeito significativo do exercício de nado no TCA nos parâmetros de distância total percorrida [$F_{(2,17)} = 9,122$; $p < 0,01$], distância percorrida no centro do aparato [$F_{(2,17)} = 5,836$; $p < 0,05$], porcentagem de locomoção no centro do aparato [$F_{(2,15)} = 9,903$; $p < 0,01$], número de entradas no centro [$F_{(2,17)} = 5,141$; $p < 0,05$] e latência para a primeira entrada no centro [$F_{(2,16)} = 9,547$; $p < 0,01$] (**Figura 14C-G**). O teste post-hoc mostrou que o grupo Ex-WT apresentou uma maior distância total percorrida ($p < 0.05$) e o grupo Ex-KO apresentou uma tendência de aumento de locomoção ($p = 0,0542$) quando comparados ao grupo Sed-WT (**Figura 14C)**. O grupo Ex-WT apresentou uma maior distância percorrida no centro ($p < 0,05$), porcentagem de distância percorrida no centro ($p < 0,05$), um maior número de entradas no centro ($p < 0,05$) e uma menor latência para a primeira entrada no centro ($p < 0,01$) quando comparado ao grupo Sed-WT. O grupo Ex-KO apresentou um aumento na porcentagem da locomoção no centro ($p < 0,01$) e uma tendência de aumento no número de entradas no centro ($p = 0,089$) e uma menor latência para a primeira entrada no centro ($p < 0,01$) quando comparado ao grupo Sed-WT. Nenhuma diferença foi observada nos parâmetros do teste do campo aberto entre os grupos Ex-WT e Ex-KO ($p > 0,05$).

Na avaliação da memória através do TRO (**Figura 14H-L),** foi possível observar através do teste t de Student de uma amostra que durante a fase de treino os animais dos três grupos não apresentaram preferência por um dos objetos durante o período de exploração ($p > 0,05$)

(**Figura 14H**). Durante a fase de testes, foi possível observar uma diferença na porcentagem de exploração no teste de memória de curta duração (TRO de 1h), bem como na memória de longa duração (TRO de 24h) (**Figura 14I,K)**. No teste de memória de curta duração, os animais Sed-WT ($t = 3,059$, $df = 8$, $p < 0,05$) e Ex-WT ($t = 3,429$, $df = 7$, $p < 0,05$) apresentaram uma maior porcentagem de exploração do objeto novo, do que o objeto familiar. Contudo, no teste de memória de longa duração, somente o grupo Ex-WT ($t = 3,354$, $df = 7$, $p < 0,05$) apresentou uma maior porcentagem de exploração do objeto novo. Para avaliar possíveis diferenças de exploração entre os três grupos, foi aplicada utilizado o índice de exploração seguido por uma análise de ANOVA de uma via (**Figura 14J,L**). A ANOVA de uma via revelou um efeito significativo no teste de 1 hora [$F_{(2,18)} = 6,836$; $p < 0,01$], e o teste post-hoc indicou que o grupo Ex-WT apresentou um maior índice de exploração, quando comparado ao grupo Ex-KO ($p < 0,01$). Foi observada uma tendência de aumento de exploração do grupo Sed-WT em relação ao grupo Ex-KO ($p = 0,08$). Nenhum efeito ou diferença foi observado no índice de descriminação para o teste de 24 horas ($p > 0,05$).

Referente aos grupos que foram submetidos ao exercício físico de nado (Ex-WT e Ex-KO), pode-se observar o peso dos animais através das 5 semanas de exercício físico (**Figura 14M**). Nenhuma diferença foi observada de uma semana para a outra em ambos os grupos ($p > 0,05$). Foi realizada também a avaliação dos níveis plasmáticos de irisina nos animais exercitados (**Figura 14N**). Os resultados demonstraram que após as 5 semanas de exercício físico de nado, os animais do grupo Ex-WT apresentaram maiores níveis plasmáticos de irisina quando comparados aos animais do grupo Ex-KO ($t = 3,739$, $df = 13$, $p < 0,01$).

Figura 14. Caracterização do comportamento, cognição e níveis de irisina nos camundongos WT e FNDC5 KO exercitados ou sedentários.



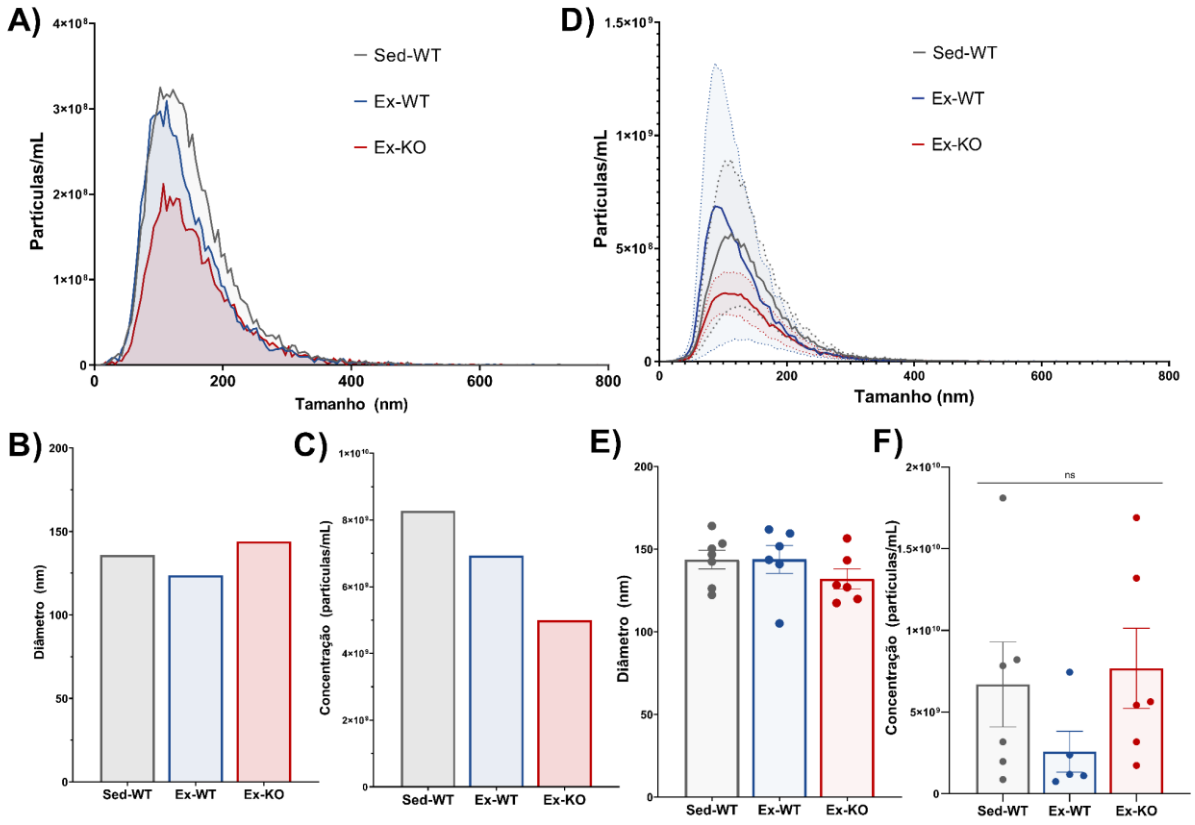
Legenda: Caracterização do comportamento, cognição e avaliação dos níveis de irisina nos camundongos WT e FNDC5 KO exercitados ou sedentários. Avaliação do comportamento do tipo-depressivo no TSC (A), comportamento do tipo-anedônico (B) e parâmetros relacionados a locomoção e ansiedade no TCA (C-G). Caracterização da memória (H-L) de curta (I,J) e longa (K,L) duração de animais WT e FNDC5 KO submetidos

ou não ao exercício físico de nado. Avaliação do peso corporal (M) e níveis plasmáticos de irisina (N) em animais exercitados WT e FNDC5 KO. Barras representam médias ± S.E.M. N = 5 a 9 animais/grupo. * p < 0,05, ** p < 0,01 quando comparado com o grupo Sed-WT. Os testes estatísticos utilizados foram ANOVA de uma via seguido de teste post-hoc de Tukey (A-F, I, K), teste t de Student de uma amostra com o valor fixo de 50% (G, H, J), ANOVA de duas vias com medidas repetidas (L) e teste t de Student não pareado (M).

4.2.3.2 Caracterização das VEs derivadas do plasma de camundongos WT e FNDC5 KO exercitados

A caracterização das VEs utilizando o equipamento ZetaView foi realizada nas vesículas derivadas do plasma dos animais sedentários (Sed-WT) e exercitados (Ex-WT e Ex-KO), antes de serem administradas nos animais WT, que foram posteriormente submetidos a modelo de comportamento do tipo-depressivo. No pool de amostras que foi utilizado para as injeções (**Figura 15A-C)** não foi realizado testes estatísticos devido ao baixo n amostral (1 pool para cada grupo). Para as amostras avaliadas de forma individual (**Figura 15D-F**), nenhuma diferença foi observada no diâmetro e concentração de partículas entre os grupos (p > 0,05).

Figura 15. Rastreamento de nanopartícula das VEs derivadas do plasma de camundongos exercitados e sedentários.



Legenda: Caracterização das VEs derivadas de animais exercitados (WT e FNDC5 KO) e sedentários WT. (A-C) Rastreamento da distribuição (A), diâmetro médio (B) e concentração (C) das VEs no *pool* de amostras, utilizado para compor as injeções do protocolo B do delineamento experimental. (D-F) Rastreamento das VEs isoladas dos animais antes de serem combinadas em proporções 1:1 para comporem o pool utilizado nas injeções do protocolo experimental B. Barras representam médias ± S.E.M. (A-C) N = 1 pool/grupo. (D-F) N = 6 a 7 animais/grupo. Nenhum resultado foi significativo (E,F) após a realização do teste ANOVA de uma via ($p > 0,05$).

4.2.3.3 Avaliação da capacidade de VEs plasmáticas derivadas de camundongos WT e FNDC5 KO em prevenir o comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS

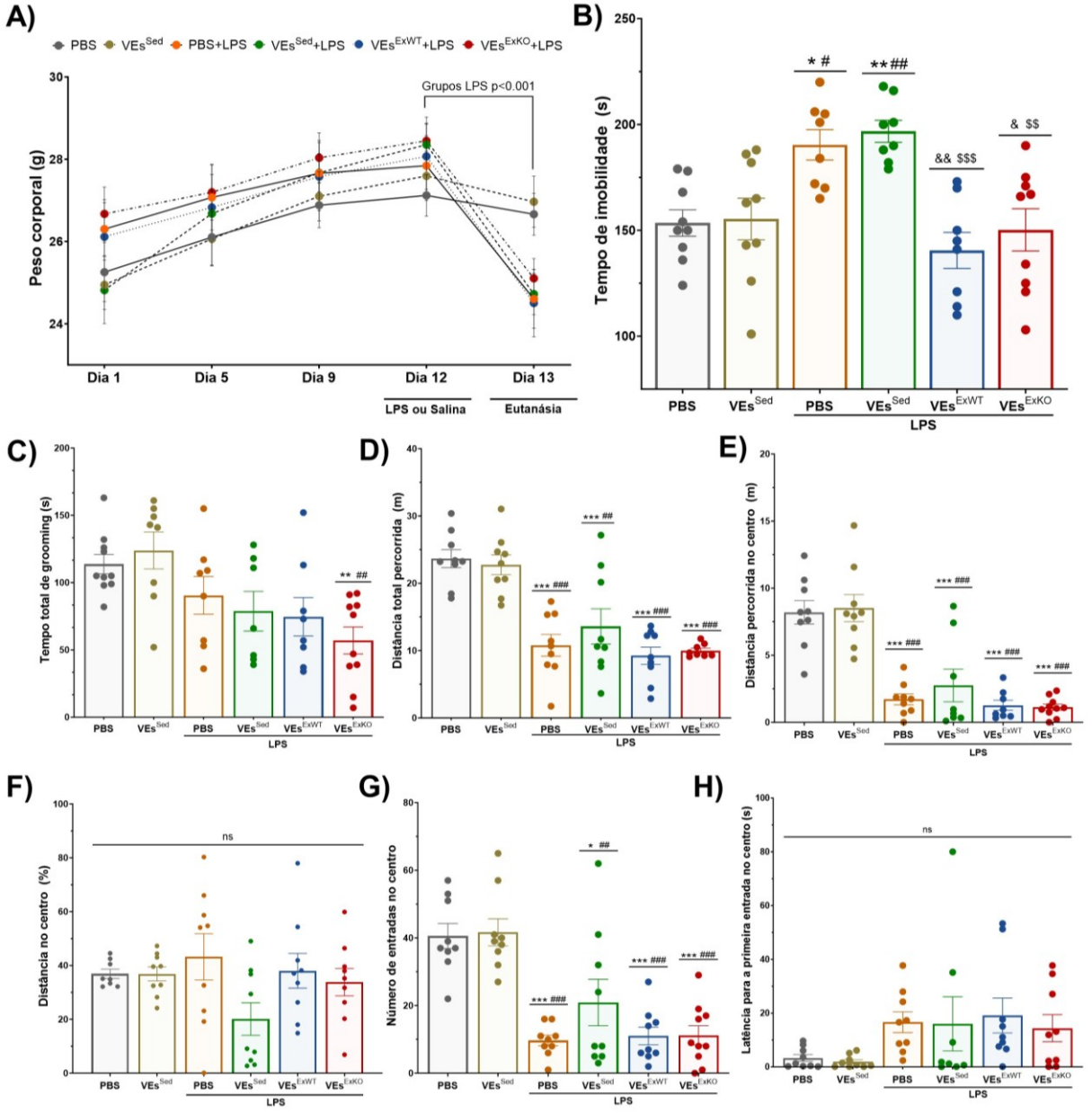
Os resultados demonstrados na **Figura 16** demonstram os efeitos das VEs derivadas de animais sedentários WT e exercitados WT e FNDC5 KO, frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS. O peso corporal dos animais foi avaliado durante a fase de injeções de VEs, no dia de administração do LPS ou salina, além do dia da eutanásia. Foi observado um efeito de interação [$F_{(20,196)} = 12,30$; $p < 0,001$] no teste ANOVA de duas vias de medidas repetidas, no qual todos os grupos que receberam LPS apresentaram uma perda significativa de peso do dia 12 para o dia 13 (PBS+LPS, VEs-Sed+LPS, VEs-ExWT+LPS e VEs-ExKO+LPS $p < 0,001$) (**Figura 16A)**.

Para a avaliação da capacidade das VEs derivadas de animais exercitados de prevenirem o comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS, foi realizado o TSC como preditivo de capacidade antidepressiva da administração de VEs (**Figura 16B)**, o TBS para avaliar o efeito do tipo-anedônico (**Figura 16C)**, e o TCA para avaliar parâmetros relacionados com a locomoção e parâmetros do tipo-ansioso nos camundongos (**Figura 16D-F**). Após a utilização do teste ANOVA de uma via [$F_{(5,45)} = 7,795$; $p < 0,001$], o teste post-hoc revelou que o LPS aumentou o tempo de imobilidade dos animais controle (PBS+LPS: $p < 0,05$ e $p < 0,05$; VEs-Sed+LPS: $p < 0,01$ e $p < 0,01$) no TSC em comparação com os grupos controle (PBS e VEs-Sed), respectivamente. Foi observado que a administração de VEs derivadas de animais exercitados WT e KO (VEs-ExWT: $p < 0,01$ e $p < 0,001$; VEs-ExKO: $p<0,5$ e $p<0,01$) preveniram o aumento do tempo de imobilidade induzido pelo LPS quando comparado aos controles que receberam LPS (PBS+LPS e VEs-Sed+LPS), respectivamente (**Figura 16B)**. Em relação ao comportamento do tipo-anedônico avaliado através do TBS, a ANOVA de uma via evidenciou um efeito significativo nos tratamentos [$F_{(5,45)} = 4,593$; $p < 0,01$]. O teste post-hoc indicou que a administração de LPS não induziu um comportamento do tipo-anedônico nos controles (PBS+LPS e VEs-Sed+LPS $p > 0,05$), uma vez que não ocorreu uma redução significativa no tempo total de grooming nos animais desafiados com LPS. Contudo, foi observado que o único grupo que apresentou uma redução estatisticamente significativa no

tempo total de grooming em comparação aos grupos controle (PBS e VEs-Sed) foi o grupo VEs-ExKO ($p < 0,01$ e $p < 0,01$), respectivamente (**Figura 16C**).

Referente aos dados obtidos no TCA, foi possível observar um efeito dos tratamentos através de uma análise de ANOVA de uma via nos parâmetros de distância total percorrida [$F_{(5,47)} = 16,27$; $p < 0,001$], distância percorrida no centro do aparato [$F_{(5,47)} = 21,67$; $p < 0,001$] e número de entradas no centro [$F_{(5,49)} = 14,46$; $p < 0,001$] (**Figura 16D-E,G**). Não foram observadas diferenças na porcentagem de distância percorrida no centro em comparação a distância total percorrida e na latência para a primeira entrada no centro do aparato ($p > 0,05$) (**Figura 16F,H**). O teste post-hoc revelou que a administração de LPS reduziu a distância total percorrida (PBS+LPS: $p < 0,001$ e $p < 0,001$; VEs-Sed+LPS: $p < 0,001$ e $p < 0,01$), distância percorrida no centro (PBS+LPS: $p < 0,001$ e $p < 0,001$; VEs-Sed+LPS: $p < 0,001$ e $p < 0,001$) e número de entradas no centro (PBS+LPS: $p < 0,001$ e $p < 0,001$; VEs-Sed+LPS: $p < 0,05$ e $p < 0,01$) em comparação aos controles (PBS e VEs-Sed), respectivamente. A administração de VEs derivadas de animais exercitados WT e KO não foi capaz de prevenir a redução causada pelo LPS na distância total percorrida, distância percorrida no centro e número de entradas no centro ($p < 0,001$ em comparação aos grupos controle PBS e VEs-Sed).

Figura 16. Efeito profilático da administração de VEs derivadas de animais exercitados frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS.

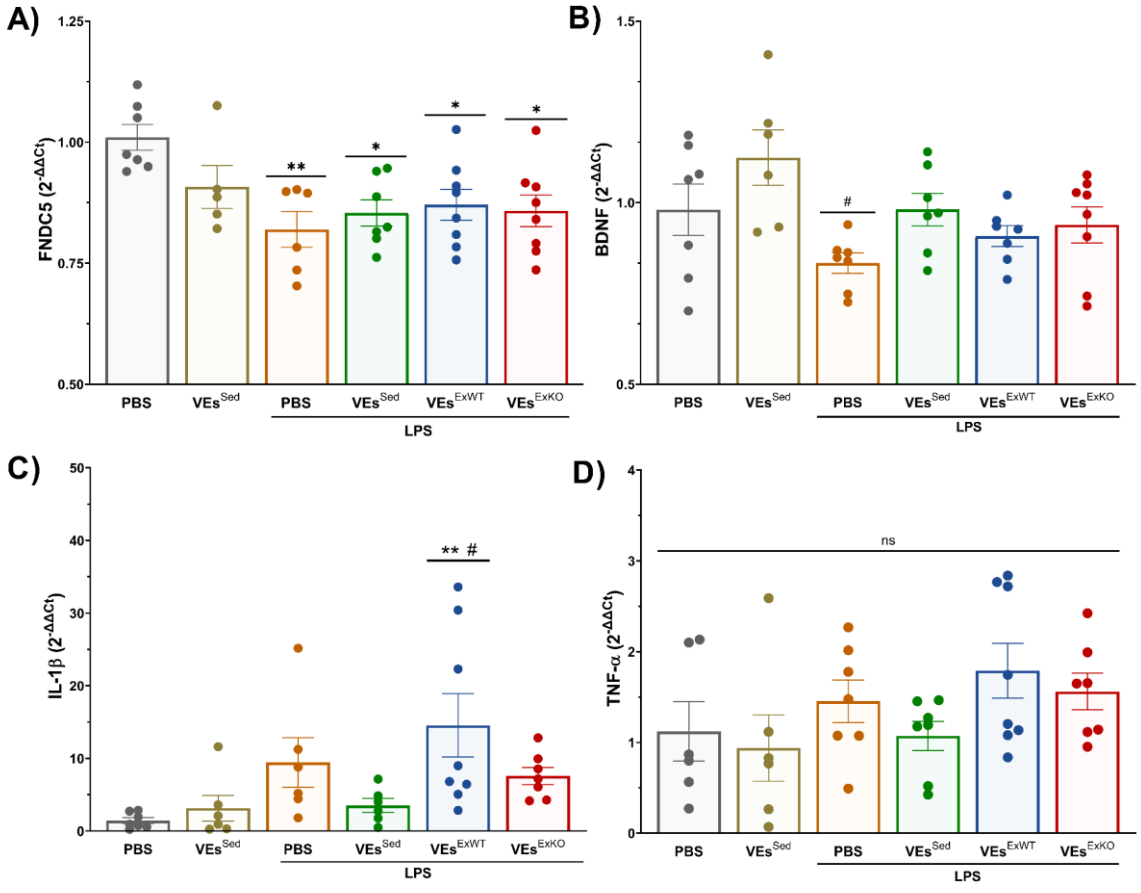


Legenda: Efeito profilático da administração de VEs derivadas de animais exercitados no peso (A) e frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS no TSC (B), no TBS (C) e no TCA (D-G). Barras representam médias ± S.E.M. N = 7 a 10 animais/grupo. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 quando comparado com o grupo PBS; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,001 quando comparado com o grupo VEs-Sed; & p < 0,05, && p < 0,01 quando comparado com o grupo PBS+LPS; $$ p < 0,01, $$$ p < 0,001 quando comparado com o grupo VEs-Sed+LPS. Foi utilizado o teste ANOVA de duas vias de medidas repetidas (A) e de uma via (B-G) seguidos do teste post-hoc de Tukey.

4.2.3.4 Efeito de VEs derivadas de animais exercitados WT e FNDC5 KO na expressão de Fndc5, Bdnf e marcadores pró-inflamatórios no hipocampo de camundongos

A **Figura 17** ilustra os efeitos da administração de VEs derivadas de animais exercitados WT e KO e/ou efeito da administração de LPS na expressão de *Fndc5*, *Bdnf*, *IL-1β* e *TNF-α*. A ANOVA de uma via mostrou um efeito do tratamento na expressão de *Fndc5* [$F_{(5,35)}$ = 4,144; $p < 0,01$], *Bdnf* [$F_{(5,36)}$ = 3,211; $p < 0,05$] e *IL-1β* [$F_{(5,34)}$ = 3,719; $p < 0,01$] (**Figura 17A-C**). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na expressão de *TNF-α* ($p > 0,05$) (**Figura 17D**). Por outro lado, houve uma redução na expressão de *Fndc5* em todos os grupos que receberam LPS (PBS+LPS: $p < 0,01$; VEs-Sed+LPS: $p < 0,05$; VEs-ExWT+LPS: $p < 0,05$ e VEs-ExKO+LPS: $p < 0,05$) quando comparados ao controle PBS. Na expressão de *Bdnf*, somente uma redução no grupo PBS+LPS ($p < 0,05$) foi observada em comparação ao grupo controle PBS. Contudo, em relação a expressão da citocina pró-inflamatória *IL-1β*, só foi possível observar um aumento no grupo VEs-ExWT+LPS quando comparado ao grupo controle PBS ($p < 0,01$) e VEs-Sed ($p < 0,05$).

Figura 17. Efeitos da administração de VEs de animais exercitados e LPS na expressão de *Fndc5*, *Bdnf* e citocinas pró-inflamatórias no hipocampo de camundongos.



Legenda: Efeito da administração de VEs derivadas de animais exercitados frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS na expressão de mRNA para *Fndc5* (A), *Bdnf* (B), *IL-1β* (C) e *TNF-α* (D) no hipocampo de camundongos. Barras representam médias ± S.E.M. N = 7 a 8 animais/grupo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo PBS; # $p < 0,05$ quando comparado com o grupo VEs-Sed (ANOVA de uma via seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

4.2.4 Discussão

A primeira etapa do trabalho constituiu a caracterização comportamental dos animais submetidos a exercício físico de nado WT (Ex-WT) e FNDC5 KO (Ex-KO), bem como a comparação com controles WT sedentários (Sed-WT) (**Figura 14**). Foi observado que os animais Ex-KO apresentaram um maior tempo de imobilidade no TSC quando comparados ao controle. No TBS, foi possível observar um aumento no tempo total de grooming dos animais Ex-WT e Ex-KO quando comparados ao controle. No TCA, um aumento na distância total percorrida, maior distância percorrida no centro, maior porcentagem de locomoção no centro, maior número de entradas no centro e uma menor latência para a primeira entrada no centro foi observado no grupo Ex-WT quando comparado ao grupo controle. O grupo Ex-KO apresentou uma maior porcentagem de locomoção no centro e menor latência para a primeira entrada no centro da arena, contudo, apresentou somente uma tendência referente ao aumento de locomoção ($p = 0,0542$) e número de entradas no centro ($p = 0,089$) quando comparado ao grupo controle. Nos testes de memória de curta (1h) e longa (24h) duração, os animais do grupo Ex-WT apresentaram uma maior porcentagem de exploração do objeto novo em ambos os tempos. O grupo Sed-WT apresentou uma maior exploração do objeto novo somente no teste de curta duração (1h). Por meio do índice de discriminação, identificou-se que o grupo Ex-WT apresentou maior índice de exploração em comparação ao grupo Ex-KO. Também foi observada uma tendência de aumento de exploração do grupo Sed-WT em relação ao grupo Ex-KO. O protocolo de exercício físico também aumentou os níveis plasmáticos de irisina nos animais WT em comparação aos animais KO. Foi realizada a extração de VEs plasmáticas destes animais, e nenhuma diferença entre diâmetro e concentração foi observada entre os grupos (**Figura 15**)

Na segunda etapa do trabalho, foi realizada a administração de VEs derivadas de animais sedentários WT, exercitados WT e KO e avaliado o papel profilático frente ao comportamento do tipo-depressivo induzido por LPS. Foi realizado um grupo PBS para ser o controle das VEs derivadas de animais sedentários WT. A administração de LPS aumentou o tempo de imobilidade nos grupos PBS e VEs-Sed em comparação aos controles. Esse efeito foi prevenido

pela administração de VEs derivadas de animais exercitados WT e KO. O LPS não induziu um comportamento do tipo-anedônico nos animais controle (PBS+LPS e VEs-Sed+LPS), somente foi observado uma redução no tempo total de *grooming* no grupo VEs-ExKO+LPS. No TCA, todos os grupos administrados com LPS apresentaram uma redução nos parâmetros de distância total percorrida, distância percorrida no centro do aparato e número de entradas no centro em comparação aos controles (PBS e EVs-Sed), independente do tratamento utilizado. Foi observado uma redução na expressão de *Fndc5* no hipocampo dos animais dos grupos administrados com LPS, quando comparado ao grupo controle PBS. O LPS também reduziu a expressão de *Bdnf* no grupo PBS+LPS, em comparação ao grupo EVs-Sed. Qunto à expressão de citocinas pró-inflamatórias, o LPS provocou um aumento da expressão de *IL-1β* no hipocampo dos animais do grupo VEs-ExWT+LPS. Nenhuma diferença foi observada na expressão de *TNF-α*.

A primeira etapa do trabalho além de ser utilizada para a obtenção de VEs, buscou caracterizar as diferenças comportamentais induzidas pela ausência de irisina em animais exercitados. A influência da irisina nos comportamentos do tipo-depressivo e anedônico está começando a ser discutida na literatura, contudo, ainda há uma falta de estudos neste contexto. Foi observado que camundongos C57BL/6J FNDC5/irisina KO submetidos ao CUMS desenvolvem um comportamento do tipo-depressivo no TSC e TNF, e um comportamento do tipo-anedônico no teste de preferência por sacarose mais acentuado quando comparados com camundongos WT também submetidos ao CUMS (Hu *et al*., 2023). Contudo, não foi possível observar diferenças comportamentais entre animais controle sedentários WT e FNDC5/irisina KO (Hu *et al*., 2023). Outro estudo similar também observou que o CUMS agrava o comportamento do tipo-depressivo em animais FNDC5/irisina KO no TSC, mas não no TNF, além de evidenciar um comportamento do tipo-anedônico no teste de preferência por sacarose agravado nos animais FNDC5/irisina KO quando comparado aos animais WT (Liu, Xing *et al*., 2023). Contudo, foi observado neste estudo que os animais controle do grupo FNDC5/irisina KO apresentaram um maior tempo de imobilidade no TSC e TNF, além de redução do consumo de sacarose no teste de preferência por sacarose, quando comparados ao grupo controle WT, sugerindo que animais FNDC5/irisina KO apresentariam um comportamento do tipo-depressivo e anedônico *per se* (Liu, Xing *et al*., 2023). Contudo, há uma falta de estudos que avaliem os impactos da ausência de irisina no exercício físico. Em nossos resultados, foi possível observar que os animais Ex-KO apresentaram um maior tempo de imobilidade no TSC quando comparados aos animais Sed-WT, indicando um comportamento do tipo-depressivo neste grupo de animais. Já no TBS, foi observado que os grupos Ex-WT e Ex-KO apresentaram

um maior tempo total de *grooming* quando comparados ao grupo Sed-WT, evidenciando que o exercício físico induziu uma melhora no comportamento do tipo-anedônico, mesmo em animais FNDC5 KO.

Também foi observado em nosso estudo que os animais Ex-WT apresentaram uma melhor memória de curta e longa duração, evidenciada através do aumento da porcentagem de exploração do novo objeto, em comparação com o objeto familiar. Já os animais Sed-WT apresentaram melhores resultados apenas na memória de curta duração. Contudo, observamos que os animais Ex-KO apresentaram prejuízos na memória de curta e longa duração, não sendo capazes de diferenciar os objetos. Também foi possível observar através da utilização do índice de exploração que os animais Ex-WT exploraram mais o objeto novo do que os animais Ex-KO. Estes dados indicam que a ausência de irisina nos animais KO pode mitigar os efeitos de melhora da memória induzidos pelo exercício físico, o que sugere seu relevante papel nos processos cognitivos. Esse resultado está em concordância com dados da literatura que mostram que o knockdown de FNDC5 resulta em prejuízos na memória avaliados no TRO em camundongos (Loureco *et al*., 2019). Neste mesmo estudo também foi evidenciado que a administração de um anticorpo anti-FNDC5 leva ao prejuízo de memória no TRO em animais exercitados e sedentários (Loureco *et al*., 2019). Adicionalmente, outro estudo somente observou um prejuízo na memória de animais FNDC5 KO velhos, mas não em animais jovens, avaliado no TRO. Através da avaliação da memória espacial, utilizando o labirinto aquático de Morris, não foi observado um aumento de tempo no quadrante alvo em animais WT sedentários e FNDC5 KO sedentários e exercitados, contudo, um aumento no quadrante alvo foi observado no grupo WT exercitado (Islan *et al*., 2021). Este estudo também observou que a administração de irisina periférica através de um adenovírus melhora a memória de animais APP/PS1 e 5xFAD no labirinto aquático de Morris (Islan *et al*., 2021). De fato, alguns estudos demonstram uma correlação positiva entre os níveis de irisina no soro e fluído cerebroespinhal com a cognição em pacientes com AD (Pignataro *et al*., 2025). Também observamos em nosso estudo uma redução nos níveis plasmáticos de irisina nos animais FNDC5 KO exercitados, quando comparados aos animais WT exercitados.

Na segunda etapa do trabalho, foi observado que o LPS induziu o comportamento do tipo-depressivo nos grupos controle PBS e VEs-Sed. O efeito do LPS foi prevenido pela administração de VEs-ExWT e VEs-ExKO. É evidenciado na literatura que as VEs são capazes de transportar e proteger diversas moléculas biologicamente ativas, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (Chen *et al.*, 2025; Gurunathan; Kang; Kim, 2021; Jia *et al.*, 2025). Por sua vez, o exercício físico parece ser capaz de alterar a carga das VEs com diferentes tipos de

moléculas (Lisi; Senesi, Balb, 2023). É relatado que as VEs derivadas do exercício físico em humanos podem carregar antioxidantes, como nicotinamida fosforibosiltransferase (Chong *et al*., 2022) catalase e superóxido dismutase (Lisi *et al*., 2023). O exercício físico também parece alterar a carga de miRNA em VEs de corredores profissionais (Faraldi *et al*., 2022). Estudos com modelos animais identificaram que o exercício físico aumenta a carga de miR-382-3p em VEs séricas, levando a uma melhora nos déficits cognitivos em camundongos submetidos a modelo de diabetes mellitus do tipo II (Wang, Mingzhu *et al*., 2023). A administração de VEs derivadas do músculo esquelético, induzidas pelo exercício físico, demonstrou uma indução da plasticidade sináptica e atenuação do déficit cognitivo em camundongos submetidos a hipoperfusão cerebral crônica (Lin *et al*., 2025). A avaliação posterior da carga destas VEs identificou o miR-17/20a-5p, que interage com a proteína DEPTOR no hipocampo, como uma possível molécula responsável pelo *crosstalk* músculo-cérebro induzido pelo exercício (Lin *et al*., 2025). O exercício físico em esteira leva ao aumento da carga do miR-532-5p em VEs, recuperando a função da BHE em camundongos 5xFAD (Liang *et al*., 2023). Outro estudo observou doze miRNAs diferencialmente expressos em EVs de ratos Wistar submetidos a exercício físico em esteira (Oliveira *et al*., 2018). A administração de EVs derivadas de animais submetidos a roda de corrida voluntária promove a redução do gasto de energia em repouso de animais APP/PS1(Fuller *et al*., 2025). A subsequente realização de um sequenciamento de miRNA detectou 117 miRNAs nas VEs derivadas de animais sedentários e exercitados. Destes, 35 estavam presentes somente nas VEs derivadas de animais exercitados, e 11 reguladas positivamente nas VEs do grupo exercitado (Fuller *et al*., 2025). Os dados da literatura demonstram que o exercício físico altera a carga da VEs com diversos compostos, sendo mais amplamente estudados os miRNAs, podendo levar a conclusão que outros compostos podem mediar o efeito do tipo-antidepressivo profilático no TSC das VEs derivadas de animais FNDC5 KO.

Adicionalmente, o efeito do LPS sobre a redução do tempo total de *grooming* no TBS não foi observado. Além disso, somente o grupo VEs-ExKO administrado com LPS apresentou uma redução no tempo total de *grooming* quando comparado aos grupos PBS e VEs-Sed. Diversos estudos utilizando LPS em diferentes doses (1,0, 0,83, 0,5 e 0,1 mg/kg), provenientes de diferentes cepas de *E. coli* (O55:B5; 0127:B8; 0111:B4), em diferentes linhagens de camundongos (*Swiss*, C57BL/6), tanto em machos como em fêmeas, demonstram que o LPS induz a uma redução no tempo total de *grooming* no TBS (Casaril *et al*., 2019; Lieberknecht *et al*., 2017; Luduvico *et al*., 2020; Spohr *et al*., 2022; Verdonk *et al*., 2019; Vieira *et al*., 2020). Apesar desta redução não ter sido observada em nossos dados através de um resultado

estatisticamente significativo, é possível observar um padrão de redução no tempo total de *grooming* em todos os animais que receberam LPS. Possivelmente diferenças estatisticamente significativas seriam observadas com um aumento do tamanho amostral.

Também observamos em nosso estudo que todos os grupos administrados com LPS apresentaram uma redução na distância total percorrida, distância percorrida no centro e número de entradas no centro do campo aberto. Nenhum tratamento preveniu as reduções induzidas pelo LPS. Contudo, ao utilizar a porcentagem de deslocamento no centro comparado com a distância total percorrida, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos, sugerindo que o LPS induziu uma redução geral na locomoção, mas não um comportamento do tipo-ansioso neste parâmetro. A literatura apresenta resultados diversos referente a locomoção dos animas no TCA após a administração de LPS. Alguns estudos corroboram nosso achado, evidenciando que a administração de LPS 0,83 mg/kg, sorotipos (0111:B4; 055:B5) em camundongos C57BL/6 machos leva a uma redução da locomoção dos animais e redução no tempo total no centro da arena no TCA (Chan *et al*., 2020; Li *et al*., 2019; Tito *et al*., 2021). Contudo, outros estudos não observaram a redução na locomoção em animais *Swiss* (0,83 mg/kg, sorotipo 0111:B4) (Camargo *et al*., 2021; Vega Custódio *et al*., 2021). Outros estudos utilizando camundongos C57BL/6 machos também não observaram uma redução da locomoção após administração de LPS 0,83 mg/kg derivado de *E. coli* 055:B5 (Sun *et al*., 2020; Yi *et al*., 2021). Com base na literatura disponível, é possível observar que o sorotipo de LPS 0111:B4 parece causar uma redução na locomoção na linhagem de animais C57BL/6.

Foi possível observar em nossos resultados que o LPS induziu uma redução na expressão de *Fndc5* em todos os grupos, promoveu uma redução na expressão de *Bdnf* no hipocampo dos animais controle PBS. É relatado na literatura que a administração de LPS na dose de 1mg/kg reduz a expressão de Fndc5 no córtex frontal, mas não no hipocampo de camundongos C57BL/6 machos (Lima-Filho, *et al*., 2023). Contudo, a administração de LPS na dose de 2mg/kg em camundongos C57BL/6 machos e fêmeas, reduz expressão de *Bdnf* no hipocampo e córtex pré-frontal (Rezaei *et al*., 2024). Também é observado uma redução na expressão de Bdnf (éxons I, II, IV e IX) em camundongos C57BL/6 machos através da administração de LPS 0,5mg/kg por 7 dias (Zhao *et al*., 2023). Um estudo conduzido por Choi et al (2024) observou uma redução no imunoconteúdo de BDNF, mas não de FNDC5 no hipocampo de camundongos administrados com LPS (0,1 mg/kg, uma dose por semana por 4 semanas) (Choi *et al*., 2024). Contudo, há uma lacuna na literatura quanto aos efeitos da administração de VEs derivadas de animais exercitados, principalmente no que diz respeito a atividade do tipo-antidepressiva induzida por estímulos inflamatórios. Em nosso estudo, as VEs

derivadas de animais Ex-WT e Ex-KO não preveniram a redução de *Fndc5* nos animais que receberam LPS, e não alteraram a expressão de *Bdnf*. É descrito na literatura que o exercício físico é capaz de induzir um aumento da expressão de *Fndc5* e *Bdnf* no hipocampo de animais quando comparados a controles sedentários (Wrann *et al*., 2013). Também é relatado que o exercício físico aumenta o imunoconteúdo de FNDC5 e BDNF no hipocampo de camundongos (Gruhn *et al*., 2021; Choi *et al*., 2024; Babaei *et al*., 2021). De fato, o exercício físico *per se* parece ter efeitos na modulação tanto no imunoconteúdo, quanto na expressão de FNDC5 e BDNF no hipocampo de camundongos. Contudo, o efeito das VEs derivadas de animais exercitados ainda não é descrito na literatura. É importante ressaltar que somente a expressão de mRNA foi avaliado, sendo também necessária a avaliação do imunoconteúdo proteico. É relatado na literatura uma baixa correlação entre a expressão de mRNA e o imunoconteúdo proteico (Perl *et al*., 2017), ou seja, alterações não observadas na expressão de mRNA podem estar presentes no imunoconteúdo proteico, elucidando melhor as vias que podem estar sendo alteradas.

Também é relatada a capacidade do LPS de causar um aumento em citocinas pró-inflamatórias no hipocampo. A administração de LPS (0,83 mg/kg; 0127:B8 e O55:B5) leva a um aumento da expressão e imunoconteúdo de IL-1β e TNF-α no hipocampo e CPF de camundongos *Swiss* machos (Casaril *et al*., 2019; Luduvico *et al*., 2020). Também foi demonstrado em camundongos *Swiss* fêmeas que a administração de LPS em dose de 0,1 mg/kg aumenta o imunoconteúdo de IL-1β no hipocampo (Lieberknecht *et al.,* 2017). Um resultado contraditório utilizando LPS (1mg/kg; 0111:B4) em camundongos C57BL/6 machos não observou alterações no imunoconteúdo de IL-1β e TNF-α no hipocampo (Verdonk *et al*., 2019). A administração de LPS, 0,1 mg/kg 1x/semana durante 4 semanas também provocou um aumento no imunoconteúdo de IL-1β no hipocampo de camundongos C57BL/6J machos (Choi *et al*., 2024). De forma interessante, esse aumento no imunoconteúdo de IL-1β causado pelo LPS foi mitigado pelo exercício físico em esteira (Choi *et al*., 2024). Outros estudos também relatam a capacidade do exercício físico de inibir a inflamação no SNC (Wei *et al.*, 2023). O exercício físico também previne o aumento do imunoconteúdo de IL-1β e TNF-α no hipocampo em ratos Wistar administrados com LPS em uma dose de 2,5 mg/kg. Uma recente revisão sistemática indicou que o exercício físico diminuiu os marcadores pró-inflamatórios em 70,8% dos estudos avaliados em animais, de um total de 25 estudos (Ayari *et al*., *2023*). Em nossos dados, não observamos um aumento da expressão das citocinas pró-inflamatórias avaliadas (IL-1β e TNF-α) após a administração de LPS. Contudo, foi observado um aumento na citocina IL-1β no grupo administrado com LPS, que recebeu VEs derivadas de animais exercitados WT

(Ex-WT). Somente resultados avaliando os efeitos do exercício físico são disponíveis na literatura, mas há uma falta de informações ao efeito que as VEs exercem. Contudo, é discutido a diferente gama de compostos que as VEs podem carregar (Gurunathan; Kang; Kim, 2021), e da capacidade que o exercício físico possui de alterar a carga destas VEs (Lisi; Senesi, Balb, 2023). Análises posteriores que avaliem o conteúdo presente nas VEs são necessárias para elucidar as vias ativadas neste processo.

As limitações do presente estudo devem ser cuidadosamente consideradas. A determinação da concentração e da distribuição de tamanho das VEs foi realizada por meio do equipamento ZetaView, permitindo o preparo das VEs para as administrações, contudo, não foi conduzida a caracterização dessas vesículas. Dessa forma, não é possível afirmar com precisão o subtipo específico de VEs utilizado. Adicionalmente, a utilização do kit ExoQuick Ultra para isolamento das VEs pode estar associada à co-isolação de proteínas solúveis, especialmente albumina, conforme descrito na literatura (Ding et al., 2018). Adicionalmente, no protocolo de administração das VEs, o TSC foi realizado como primeira avaliação comportamental. Considerando o caráter estressor desse teste, não se pode descartar a possibilidade de que sua realização tenha influenciado o desempenho dos animais em testes subsequentes. Por fim, reduções no tamanho amostral em determinados grupos experimentais podem comprometer o poder estatístico das análises e aumentar a probabilidade de interpretações equivocadas dos resultados.

4.2.5 Conclusão

Com base nos dados obtidos até o momento, é possível observar que a deleção do gene que codifica a irisina nos animais *knockout* gera comportamento do tipo-depressivo e prejuízos na cognição destes animais, quando comparados aos animais WT sedentários e exercitados. Também foi possível observar um aumento dos níveis de irisina plasmática nos animais WT exercitados em comparação aos exercitados KO. Contudo, foi possível observar uma redução no comportamento do tipo-anedônico tanto nos animais Ex-WT, quanto nos Ex-KO em comparação aos animais Sed-WT. Foi possível demonstrar também que a administração de LPS induziu um comportamento do tipo-depressivo, e reduziu os parâmetros avaliados no TCA dos animais, independentemente do tratamento recebido. Contudo, o LPS não foi capaz de induzir um comportamento do tipo-anedônico nos animais. Observou-se que o tratamento com VEs derivadas de animais exercitados WT e KO foi capaz de prevenir o comportamento do tipo-depressivo induzido pelo LPS, mas não preveniram as reduções nos parâmetros avaliados no TCA causados pelo LPS. Foi observado também um comportamento do tipo-anedônico

somente nos animais VEs-ExKO. O LPS causou uma redução na expressão de *Fndc5* em todos os grupos, e *Bdnf* no grupo que recebeu PBS. Esses efeitos não foram prevenidos por nenhum dos tratamentos. Na avaliação das citocinas pró-inflamatórias, não foi observado o aumento da expressão de IL-1β e TNF-α no hipocampo dos animais. Contudo, os animais do grupo VEs-ExWT administrados com LPS apresentaram maior expressão de IL-1β no hipocampo. Este conjunto de dados sugere que a ausência de irisina pode impactar o comportamento do tipo depressivo e levar a prejuízos de memória. Contudo, as VEs derivadas de animais exercitados WT e KO apresentam atividade profilática frente ao comportamento do tipo-depressivo, indicando que outros compostos aumentados nas VEs através do exercício físico apresentam atividade do tipo-antidepressiva. O efeito do tipo-antidepressivo das VEs não parece estar relacionado com as vias envolvendo *Fndc5* e *Bdnf*, e nem com vias inflamatórias envolvendo *IL-1β* e *TNF-α*, com base no conjunto de dados atual.

5 CONCLUSÕES

- Observamos que camundongos *Swiss* machos administrados com LPS apresentaram um comportamento do tipo-depressivo no TSC e anedônico no TBS, acompanhado por uma redução na atividade locomotora (distância total percorrida) e presença de comportamento do tipo-ansioso (redução na distância percorrida e porcentagem de distância percorrida no centro, número de entradas e tempo total no centro) avaliados no TCA. Já em camundongos C57BL/6, o LPS induziu um comportamento do tipo-depressivo no TSC, levou a uma redução na atividade locomotora (distância total percorrida, redução da distância percorrida e número de entrada no centro) no TCA. Contudo, não foram observadas alterações na porcentagem de locomoção no centro do campo comparado com a locomoção total e na latência para primeira entrada no centro no TCA (parâmetros comportamentais relacionados a comportamento do tipo-ansioso) em animais expostos ao LPS, bem como comportamento do tipo-anedônico no TBS.
- Em camundongos *Swiss* machos, o LPS levou a um aumento nos níveis de IL-1β e permeabilidade da BHE no hipocampo e a um aumento nos níveis de IL-1β e permeabilidade da BI no cólon. O LPS não alterou TNF-α e IL-10 em ambas as estruturas. O LPS induziu a permeabilidade do córtex frontal, e a redução da expressão de *Fndc5, Bdnf*, *zonulina-1* e *IL-18*, bem como o aumento da expressão de *Nlrp3, ASC, claudina-5* e *IL-1β* no córtex frontal. Já em camundongos C57BL/6, foi observado no hipocampo uma redução da expressão de *Fndc5* em todos os grupos que receberam LPS,

e uma redução de *Bdnf* somente no grupo PBS que recebeu LPS. O LPS não alterou a expressão de *IL-1β* e *TNF-α* no hipocampo.

- O exercício físico em esteira, a agmatina, VEs derivadas de animais exercitados WT e KO preveniram o comportamento do tipo-depressivo induzido pelo LPS. Contudo, somente o exercício físico em esteira e agmatina preveniram o comportamento do tipo-anedônico induzido pelo LPS. Nenhum tratamento (exercício físico em esteira, agmatina, VEs-ExWT e VEs-ExKO) preveniram a redução de parâmetros relacionados a locomoção avaliados no TCA.
- A agmatina e a combinação de agmatina com exercício físico em esteira preveniu o aumento de IL-1β no hipocampo, e o exercício físico em esteira sozinho e combinado com agmatina preveniu o aumento de IL-1β no cólon induzidos por LPS. Os grupos administrados com agmatina reduziram os níveis de TNF-α no hipocampo, e os grupos que foram submetidos a exercício físico em esteira reduziram os níveis de TNF-α no cólon, independente se pertencentes ao grupo controle ou ao grupo que recebeu LPS. Tanto o exercício físico em esteira, quanto a agmatina, utilizados de forma individual ou combinada, previnem a permeabilidade da BHE e BI induzida por LPS.
- Também foi observado que os animais *Swiss* machos submetidos ao exercício físico em esteira e administrados com LPS apresentaram uma tendência no aumento de IL-10 no hipocampo. Já nos camundongos C57BL/6 do grupo VEs-ExWT + LPS apresentaram uma expressão elevada de IL-1β no hipocampo.
- No córtex frontal dos camundongos *Swiss* machos, o exercício físico e agmatina, isolados ou em combinação, preveniram o aumento de permeabilidade induzido pelo LPS. O aumento da expressão de *Nlrp3* induzido pelo LPS foi prevenido pelo exercício físico, agmatina e pela combinação do exercício físico com agmatina. O aumento de *ASC* induzido pelo LPS foi prevenido somente pela agmatina, e o aumento de *caspase-1* induzido pelo LPS foi prevenido pela agmatina e combinação de exercício físico com agmatina.
    - A ausência de irisina nos animais *knockout* exercitados parece induzir um comportamento do tipo-depressivo e prejuízo na memória destes animais. Já exercício físico nos animais WT parece promover uma melhora na memória de curto e longo prazo. Contudo, tanto animais exercitados WT como exercitados KO para FNDC5 apresentaram um maior tempo total de *grooming* no TBS quando comparados aos animais sedentários, indicando uma redução no comportamento do tipo-anedônico.

REFERÊNCIAS

ALCOCER-GÓMEZ, Elísabet *et al.* Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. **Pharmacological Research**, vol. 121, p. 114–121, 2017.

AGHJAYAN, Sarah L. *et al.* Aerobic exercise improves episodic memory in late adulthood: a systematic review and meta-analysis. **Communications Medicine**, v. 2, n. 1, p. 15, 2022.

AHMAD, Md Afroz *et al.* Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 616, 2022.

ALEXANDROV, P.N. *et al.* Aluminum-induced generation of lipopolysaccharide (LPS) from the human gastrointestinal (GI)-tract microbiome-resident Bacteroides fragilis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 203, p. 110886, 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. American Psychiatric Association Publishing, 2022.

AZAR, Yasmena O. *et al.* Targeting α-Klotho Protein by Agmatine and Pioglitazone Is a New Avenue against Diabetic Nephropathy. **ACS Pharmacology & Translational Science**, vol. 8, nº 8, p. 2493–2506, 2025.

AYARI, Sawsen *et al.* A systematic review of exercise modalities that reduce pro-inflammatory cytokines in humans and animals' models with mild cognitive impairment or dementia. **Experimental Gerontology**, v. 175, p. 112141, 2023.

BABAEI, Ayyub *et al.* The effectiveness of continuous and interval exercise preconditioning against chronic unpredictable stress: Involvement of hippocampal PGC-1α/FNDC5/BDNF pathway. **Journal of Psychiatric Research**, v. 136, p. 173–183, 2021.

BAIRAMIAN, Diane *et al.* Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 19, 2022.

BANKS, William A. *et al.* Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. **Journal of Neuroinflammation**, vol. 12, nº 1, p. 223, 2015.

BEHRENS, M. Margarita *et al.* Ketamine-Induced Loss of Phenotype of Fast-Spiking Interneurons Is Mediated by NADPH-Oxidase. **Science**, v. 318, n. 5856, p. 1645–1647, 2007.

BELLEAU, Emily L.; TREADWAY, Michael T.; PIZZAGALLI, Diego A. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. **Biological Psychiatry**, v. 85, n. 6, p. 443–453, 2019.

BERGIN, David H. *et al.* Safety and neurochemical profiles of acute and sub-chronic oral treatment with agmatine sulfate. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 12669, 2019.

BERGIN, D.H.; LIU, P. Agmatine protects against β-amyloid25-35-induced memory impairments in the rat. **Neuroscience**, v. 169, n. 2, p. 794–811, 2010.

BERMAN, Robert M *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biological Psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 351–354, 2000.

BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, vol. 107, nº 2, p. 234–256, 2020.

BISGAARD, Tania H. *et al.* Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, vol. 19, nº 11, p. 717–726, 2022.

BODART-SANTOS, Victor *et al.* Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles reveal altered synapse-related proteome and induce cognitive impairment in mice. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 12, p. 5418–5436, 2023.

BOETTGER, Silke *et al.* Inflammatory changes upon a single maximal exercise test in depressed patients and healthy controls. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, n. 3, p. 475–478, 2010.

CAI, Hong *et al.* Prevalence of Suicidality in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 2021.

CALPE-LÓPEZ, C. *et al.* Intermittent voluntary wheel running promotes resilience to the negative consequences of repeated social defeat in mice. **Physiology & Behavior**, v. 254, p. 113916, 2022.

CAMARGO, Anderson *et al.* Ketamine, but not guanosine, as a prophylactic agent against corticosterone-induced depressive-like behavior: Possible role of long-lasting pro-synaptogenic signaling pathway. **Experimental Neurology**, v. 334, p. 113459, 2020.

CAMARGO, Anderson *et al.* The resilient phenotype elicited by ketamine against inflammatory stressors-induced depressive-like behavior is associated with NLRP3-driven signaling pathway. **Journal of Psychiatric Research**, v. 144, p. 118–128, 2021.

CAMPBELL, Desmond *et al.* Effects of depression on employment and social outcomes: a Mendelian randomisation study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 76, n. 6, p. 563–571, 2022.

CASARIL, Angela Maria *et al.* Depression- and anxiogenic-like behaviors induced by lipopolysaccharide in mice are reversed by a selenium-containing indolyl compound:

Behavioral, neurochemical and computational insights involving the serotonergic system. **Journal of Psychiatric Research**, v. 115, p. 1–12, 2019.

CERQUEIRA, Érica *et al.* Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 2020.

CHAN, Shi Yu *et al.* Post-inflammatory behavioural despair in male mice is associated with reduced cortical glutamate-glutamine ratios, and circulating lipid and energy metabolites. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 16857, 2020.

CHEN, Claire C. *et al.* Elucidation of Exosome Migration Across the Blood–Brain Barrier Model In Vitro. **Cellular and Molecular Bioengineering**, v. 9, n. 4, p. 509–529, 2016.

CHEN, Cong-Ya *et al.* MicroRNA-specific targets for neuronal plasticity, neurotransmitters, neurotrophic factors, and gut microbes in the pathogenesis and therapeutics of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 136, p. 111186, 2025.

CHI, Chen *et al.* Exerkine fibronectin type-III domain-containing protein 5/irisin-enriched extracellular vesicles delay vascular ageing by increasing SIRT6 stability. **European Heart Journal**, v. 43, n. 43, p. 4579–4595, 2022.

CHOI, Jae-Won *et al.* Aerobic exercise attenuates LPS-induced cognitive dysfunction by reducing oxidative stress, glial activation, and neuroinflammation. **Redox Biology**, v. 71, p. 103101, 2024.

CHONG, Mee Chee *et al.* Exercise increases the release of NAMPT in extracellular vesicles and alters <scp>NAD</scp> $^{+}$ activity in recipient cells. **Aging Cell**, v. 21, n. 7, 2022.

CHOW, Lisa S. *et al.* Exerkines in health, resilience and disease. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 5, p. 273–289, 2022.

CIRIA, Luis F. *et al.* An umbrella review of randomized control trials on the effects of physical exercise on cognition. **Nature Human Behaviour**, v. 7, n. 6, p. 928–941, 2023.

CLEMENTS, Benjamin M. *et al.* Biodistribution of Agmatine to Brain and Spinal Cord after Systemic Delivery. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 387, n. 3, p. 328–336, 2023.

COLONNA, Marco; BUTOVSKY, Oleg. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. **Annual Review of Immunology**, v. 35, n. 1, p. 441–468, 2017.

DA SILVA, Ana Alexandra Flores *et al.* "Lipopolysaccharide-induced animal models for neuroinflammation – An overview." **Journal of Neuroimmunology**, v. 387, p. 578273, 2024.

DAFSARI, Forugh S.; JESSEN, Frank. Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 160, 2020.

DE ALMEIDA, Sara Isabel Lebre; GOMES DA SILVA, Madalena; MARQUES, Alda Sofia Pires de Dias. Home-Based Physical Activity Programs for People With Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. **The Gerontologist**, v. 60, n. 8, p. e600–e608, 2020.

DE AZEVEDO, Kesley Pablo Morais *et al.* Effects of exercise on the levels of BDNF and executive function in adolescents. **Medicine**, v. 98, n. 28, p. e16445, 2019.

DE FELICE, Fernanda G.; GONÇALVES, Rafaella A.; FERREIRA, Sergio T. Impaired insulin signalling and allostatic load in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 23, n. 4, p. 215–230, 2022.

DE FREITAS, Guilherme B.; LOURENCO, Mychael V.; DE FELICE, Fernanda G. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 155, n. 6, p. 602–611, 2020.

DE MIGUEL, Zurine *et al.* Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin. **Nature**, v. 600, n. 7889, p. 494–499, 2021.

DE OLIVEIRA, Jade *et al.* High Cholesterol Diet Exacerbates Blood-Brain Barrier Disruption in LDLr–/– Mice: Impact on Cognitive Function. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 78, n. 1, p. 97–115, 2020.

DE PICKER, Livia J. *et al.* TSPO PET brain inflammation imaging: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of 156 case-control studies. **Brain, Behavior, and Immunity**, vol. 113, p. 415–431, 2023.

DIAZGRANADOS, Nancy *et al.* Rapid Resolution of Suicidal Ideation After a Single Infusion of an *N* -Methyl- <scp>D</scp> -Aspartate Antagonist in Patients With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1605–1611, 2010.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. **Psychosomatic Medicine**, vol. 79, nº 8, p. 920–926, 2017.

DING, Meng *et al.* Comparison of commercial exosome isolation kits for circulating exosomal microRNA profiling. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, vol. 410, nº 16, p. 3805–3814, 2018.

ERICKSON, Kirk I. *et al.* Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1242–1251, 2019.

FARALDI, M. *et al.* Acute changes in free and extracellular vesicle-associated circulating miRNAs and myokine profile in professional sky-runners during the Gran Sasso d'Italia vertical run. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 2022.

FENG, Yangzheng; HALARIS, Angelos E.; PILETZ, John E. Determination of agmatine in brain and plasma using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications**, v. 691, n. 2, p. 277–286, 1997.

FLORES, Angelo D. *et al.* Neuromodulation and hippocampal neurogenesis in depression: A scoping review. **Brain Research Bulletin**, v. 188, p. 92–107, 2022.

FRAGA, Daiane B. *et al.* Ascorbic acid presents rapid behavioral and hippocampal synaptic plasticity effects. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 96, p. 109757, 2020.

FREITAS, Andiara E. *et al.* Agmatine, by Improving Neuroplasticity Markers and Inducing Nrf2, Prevents Corticosterone-Induced Depressive-Like Behavior in Mice. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 5, p. 3030–3045, 2016.

FREITAS, Andiara E. *et al.* Agmatine potentiates antidepressant and synaptic actions of ketamine: Effects on dendritic arbors and spines architecture and Akt/S6 kinase signaling. **Experimental Neurology**, v. 333, p. 113398, 2020.

FREITAS, Andiara E. *et al.* Sub-chronic agmatine treatment modulates hippocampal neuroplasticity and cell survival signaling pathways in mice. **Journal of Psychiatric Research**, v. 58, p. 137–146, 2014.

FRIES, Gabriel R. *et al.* Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 284–297, 2023.

FRÜHBEIS, Carsten *et al.* Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 4, n. 1, 2015.

FULLER, Oliver K. *et al.* Extracellular vesicles contribute to the beneficial effects of exercise training in APP/PS1 mice. **iScience**, v. 28, n. 2, p. 111752, 2025.

GAN, Ning *et al.* Propofol Suppresses LPS-induced BBB Damage by Regulating miR-130a-5p/ZO-1 Axis. **Molecular Biotechnology**, vol. 66, nº 8, p. 2007–2015, 2024.

GARRETT, Jordan *et al.* A systematic review and Bayesian meta-analysis provide evidence for an effect of acute physical activity on cognition in young adults. **Communications Psychology**, v. 2, n. 1, p. 82, 2024.

GAWALI, Nitin B. *et al.* Agmatine ameliorates lipopolysaccharide induced depressive-like behaviour in mice by targeting the underlying inflammatory and oxido-nitrosative mediators. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 149, p. 1–8, 2016.

GAWALI, Nitin B. *et al.* Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrergic signalling pathway. **Brain Research**, v. 1663, p. 66–77, 2017.

GE, Chenglong *et al.* Chemogenetic activation of the HPC-mPFC pathway improves cognitive dysfunction in lipopolysaccharide -induced brain injury. **Theranostics**, v. 13, n. 9, p. 2946–2961, 2023.

GHOSH, Siddhartha S *et al.* Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. **Journal of the Endocrine Society**, v. 4, n. 2, 2020.

GILAD, Gad M. *et al.* Neurochemical Evidence for Agmatine Modulation of 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) Neurotoxicity. **Neurochemical Research**, v. 30, n. 6–7, p. 713–719, 2005.

GONÇALVES, Rafaella A. *et al.* Cerebrospinal fluid irisin and lipoxin A4 are reduced in elderly Brazilian individuals with depression: Insight into shared mechanisms between depression and dementia. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 6, p. 2595–2604, 2023.

GREENE, Chris; HANLEY, Nicole; CAMPBELL, Matthew. Blood-brain barrier associated tight junction disruption is a hallmark feature of major psychiatric disorders. **Translational Psychiatry**, vol. 10, nº 1, p. 373, 2020.

GRUHN, Karen *et al.* Physical exercise stimulates hippocampal mTORC1 and FNDC5/irisin signaling pathway in mice: Possible implication for its antidepressant effect. **Behavioural brain research**, v. 400, p. 113040, 2021.

GRYKA-MARTON, Małgorzata; GRABOWSKA, Anna D.; SZUKIEWICZ, Dariusz. Breaking the Barrier: The Role of Proinflammatory Cytokines in BBB Dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 26, nº 8, p. 3532, 2025.

GUBERT, Carolina; HANNAN, Anthony J. Exercise mimetics: harnessing the therapeutic effects of physical activity. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 11, p. 862–879, 2021.

GURUNATHAN, Sangiliyandi; KANG, Min-Hee; KIM, Jin-Hoi. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. **International Journal of Nanomedicine**, v. Volume 16, p. 1281–1312, 2021.

HÅKANSSON, Krister *et al.* BDNF Responses in Healthy Older Persons to 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations with Working Memory Function. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 55, n. 2, p. 645–657, 2016.

HALLBERG, Ludvig *et al.* Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 126, n. 1–2, p. 262–267, 2010.

HARE, Brendan D.; DUMAN, Ronald S. Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: contribution of discrete neuronal populations and target regions. **Molecular Psychiatry**, vol. 25, nº 11, p. 2742–2758, 2020.

HASHIMOTO, Yosuke; CAMPBELL, Matthew. Tight junction modulation at the blood-brain barrier: Current and future perspectives. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, vol. 1862, nº 9, p. 183298, 2020.

HOLMES, Sophie E. *et al.* Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 1, p. 61–69, 2018.

HU, Na *et al.* Exploring the role of esketamine in alleviating depressive symptoms in mice via the PGC-1α/irisin/ERK1/2 signaling pathway. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 16611, 2023.

HUANG, Yuchai *et al.* Sedentary behaviors and risk of depression: a meta-analysis of prospective studies. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 26, 2020.

HUANG, Kezhen; FINGAR, Diane C. Growing knowledge of the mTOR signaling network. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 36, p. 79–90, 2014.

ISLAM, Mohammad R. *et al.* Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. **Nature Metabolism**, v. 3, n. 8, p. 1058–1070, 2021.

JIA, Jiajie *et al.* Muscle-derived extracellular vesicles mediate crosstalk between skeletal muscle and other organs. **Frontiers in Physiology**, v. 15, 2025.

KATARIYA, Raj A. *et al.* Agmatine as a novel intervention for Alzheimer's disease: Pathological insights and cognitive benefits. **Ageing Research Reviews**, v. 96, p. 102269, 2024.

KAUFMANN, Fernanda N. *et al.* NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. **Brain, Behavior, and Immunity**, vol. 64, p. 367–383, 2017.

KHOURY, Reine; NAGY, Corina. Running from stress: a perspective on the potential benefits of exercise-induced small extracellular vesicles for individuals with major depressive disorder. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, 2023.

KIECOLT-GLASER, Janice K. *et al.* Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. **Psychoneuroendocrinology**, vol. 98, p. 52–60, 2018.

KODI, Triveni *et al.* New Insights on NLRP3 Inflammasome: Mechanisms of Activation, Inhibition, and Epigenetic Regulation. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 19, n. 1, p. 7, 2024.

KOUBA, Bruna R. *et al.* Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. **Cells**, v. 13, n. 5, p. 423, 2024.

KOUBA, Bruna R.; GIL-MOHAPEL, Joana; S. RODRIGUES, Ana Lúcia. NLRP3 Inflammasome: From Pathophysiology to Therapeutic Target in Major Depressive Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 133, 2022.

KVAM, Siri *et al.* Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 202, p. 67–86, 2016.

LAMKANFI, Mohamed; DIXIT, Vishva M. Mechanisms and Functions of Inflammasomes. **Cell**, vol. 157, nº 5, p. 1013–1022, 2014.

LI, Kuang-Dai *et al.* Antidepressant-like effects of dietary gardenia blue pigment derived from genipin and tyrosine. **Food & Function**, v. 10, n. 8, p. 4533–4545, 2019.

LI, Naigang *et al.* Exercise improves depressive-like behavior in adolescent mice by regulating sphingosine and ceramide metabolism through microglial CerS1. **Communications Biology**, v. 8, n. 1, p. 941, 2025.

LI, Hua; SAGAR, Aadi P.; KÉRI, Szabolcs. Microglial markers in the frontal cortex are related to cognitive dysfunctions in major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 241, p. 305–310, 2018.

LI, Ting; ZHENG, Li-Na; HAN, Xiu-Hua. Fenretinide attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced blood-brain barrier (BBB) and depressive-like behavior in mice by targeting Nrf-2 signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 125, p. 109680, 2020.

LIANG, Shan; WU, Xiaoli; JIN, Feng. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota–Gut–Brain Axis. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, vol. 12, 2018.

LIANG, Xiaoyan *et al.* Exosomal <scp>miR</scp> -532-5p induced by long-term exercise rescues blood–brain barrier function in <scp>5XFAD</scp> mice via downregulation of *EPHA4*. **Aging Cell**, v. 22, n. 1, 2023.

LIEBERKNECHT, Vicente *et al.* Antidepressant-like effect of pramipexole in an inflammatory model of depression. **Behavioural Brain Research**, v. 320, p. 365–373, 2017.

LIMA-FILHO, Ricardo *et al.* Brain FNDC5/Irisin Expression in Patients and Mouse Models of Major Depression. **eneuro**, v. 10, n. 2, p. ENEURO.0256-22.2023, 2023.

LIRA, Fabio S *et al.* Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. **Lipids in Health and Disease**, v. 9, n. 1, p. 82, 2010.

LISI, Veronica *et al.* Steady-state redox status in circulating extracellular vesicles: A proof-of-principle study on the role of fitness level and short-term aerobic training in healthy young males. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 204, p. 266–275, 2023.

LISI, Veronica; SENESI, Giorgia; BALBI, Carolina. Converging protective pathways: Exploring the linkage between physical exercise, extracellular vesicles and oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 208, p. 718–727, 2023.

LIU, Xing *et al.* Fndc5/irisin deficiency leads to dysbiosis of gut microbiota contributing to the depressive-like behaviors in mice. **Brain Research**, v. 1819, p. 148537, 2023.

LIU, Lanxiang *et al.* Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. **eBioMedicine**, v. 90, p. 104527, 2023.

LIU, Yan *et al.* The efficacy of exercise interventions on depressive symptoms and cognitive function in adults with depression: An umbrella review. **Journal of Affective Disorders**, v. 368, p. 779–788, 2025.

LIU, Patrick Z.; NUSSLOCK, Robin. Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, 2018.

LIVINGSTON, Gill *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413–446, 2020.

LOH, Jian Sheng *et al.* Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 37, 2024.

LOURENCO, Mychael V. *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nature Medicine**, v. 25, n. 1, p. 165–175, 2019.

LOWRY, O H *et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of biological chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–75, 1951.

LUDUVICO, Karina Pereira *et al.* Antidepressant Effect and Modulation of the Redox System Mediated by Tannic Acid on Lipopolysaccharide-Induced Depressive and Inflammatory Changes in Mice. **Neurochemical Research**, v. 45, n. 9, p. 2032–2043, 2020.

LYU, Dongbin *et al.* Ketamine induces rapid antidepressant effects via the autophagy-NLRP3 inflammasome pathway. **Psychopharmacology**, v. 239, n. 10, p. 3201–3212, 2022.

MARX, Wolfgang *et al.* Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 44, 2023.

MASTRODONATO, Alessia *et al.* Prophylactic (R,S)-ketamine selectively protects against inflammatory stressors. **Behavioural Brain Research**, v. 378, p. 112238, 2020.

MATHEUS, Filipe C. *et al.* Neuroprotective effects of agmatine in mice infused with a single intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). **Behavioural Brain Research**, v. 235, n. 2, p. 263–272, 2012.

MEDINA-RODRIGUEZ, Eva M.; BEUREL, Eléonore. Blood brain barrier and inflammation in depression. **Neurobiology of Disease**, v. 175, p. 105926, 2022.

MENARD, Caroline *et al.* Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. **Nature Neuroscience**, vol. 20, nº 12, p. 1752–1760, 2017.

MILLER, Andrew H.; RAISON, Charles L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22–34, 2016.

MIRON, Vanessa Valéria *et al.* Resistance physical exercise alleviates lipopolysaccharide-triggered neuroinflammation in cortex and hippocampus of rats via purinergic signaling. **NeuroToxicology**, v. 99, p. 217–225, 2023.

MITTLI, Dániel. Inflammatory processes in the prefrontal cortex induced by systemic immune challenge: Focusing on neurons. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 34, p. 100703, 2023.

MOOSAVI, Maryam *et al.* Agmatine protects against intracerebroventricular streptozotocin-induced water maze memory deficit, hippocampal apoptosis and Akt/GSK3β signaling disruption. **European Journal of Pharmacology**, v. 736, p. 107–114, 2014.

MORETTI, Morgana *et al.* Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, n. 3, p. 331–340, 2012.

MORETTI, Morgana *et al.* Effects of Agmatine on Depressive-Like Behavior Induced by Intracerebroventricular Administration of 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+). **Neurotoxicity Research**, v. 28, n. 3, p. 222–231, 2015.

MORRIS, Gerwyn *et al.* Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, vol. 52, nº 10, p. 924–948, 2018.

MORRIS, Gerwyn; MAES, Michael. Oxidative and Nitrosative Stress and Immune-inflammatory Pathways in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). **Current Neuropharmacology**, vol. 12, nº 2, p. 168–185, 2014.

MUL, Joram D. *et al.* Voluntary wheel running promotes resilience to chronic social defeat stress in mice: a role for nucleus accumbens ΔFosB. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, n. 9, p. 1934–1942, 2018.

NEIS, Vivian B. *et al.* Acute agmatine administration, similar to ketamine, reverses depressive-like behavior induced by chronic unpredictable stress in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 150–151, p. 108–114, 2016a.

NEIS, Vivian B. *et al.* Agmatine produces antidepressant-like effects by activating AMPA receptors and mTOR signaling. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 6, p. 959–971, 2016b.

NEIS, Vivian B. *et al.* Agmatine enhances antidepressant potency of MK-801 and conventional antidepressants in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 130, p. 9–14, 2015.

NEIS, Vivian B. *et al.* Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor-α is abolished by agmatine administration. **Behavioural Brain Research**, v. 261, p. 336–344, 2014.

NEIS, Vivian B. *et al.* Single administration of agmatine reverses the depressive-like behavior induced by corticosterone in mice: Comparison with ketamine and fluoxetine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 173, p. 44–50, 2018.

NEIS, Vivian B. *et al.* Therapeutic potential of agmatine for CNS disorders. **Neurochemistry International**, v. 108, p. 318–331, 2017.

NI, Pinshi; YANG, Luodan; LI, Fanghui. Exercise-derived skeletal myogenic exosomes as mediators of intercellular crosstalk: a major player in health, disease, and exercise. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 79, n. 3, p. 501–510, 2023.

OLESCOWICZ, Gislaine *et al.* Antidepressant and pro-neurogenic effects of agmatine in a mouse model of stress induced by chronic exposure to corticosterone. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 81, p. 395–407, 2018.

OLESCOWICZ, Gislaine *et al.* Protective Effects of Agmatine Against Corticosterone-Induced Impairment on Hippocampal mTOR Signaling and Cell Death. **Neurotoxicity Research**, v. 38, n. 2, p. 319–329, 2020.

OLIVEIRA, Getúlio P. *et al.* Effects of Acute Aerobic Exercise on Rats Serum Extracellular Vesicles Diameter, Concentration and Small RNAs Content. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 2018.

OLMOS, Gabriel *et al.* Protection by imidazol(ine) drugs and agmatine of glutamate-induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells through blockade of NMDA receptor. **British Journal of Pharmacology**, v. 127, n. 6, p. 1317–1326, 1999.

ORMEL, Johan *et al.* What is needed to eradicate the depression epidemic, and why. **Mental Health & Prevention**, v. 17, p. 200177, 2020.

OSIMO, Emanuele F. *et al.* Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 901–909, 2020.

OTTE, Christian *et al.* Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 16065, 2016.

PATEL, Shrujna; KEATING, Brooke A.; DALE, Russell C. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, 2023.

PEARCE, Matthew *et al.* Association Between Physical Activity and Risk of Depression. **JAMA Psychiatry**, v. 79, n. 6, p. 550, 2022.

PEDERSEN, Bente Klarlund. Physical activity and muscle–brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383–392, 2019.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, n. S3, p. 1–72, 2015.

PENG, Xiaoyao *et al.* Blood-Brain Barrier Disruption by Lipopolysaccharide and Sepsis-Associated Encephalopathy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, vol. 11, 2021.

PENNINX, Brenda WJH *et al.* Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 129, 2013.

PERL, Kobi et al. Reduced changes in protein compared to mRNA levels across non-proliferating tissues. BMC Genomics, v. 18, n. 1, p. 305, 2017.

PETERSEN, Anne Marie W.; PEDERSEN, Bente Klarlund. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, 2005.

PIGNATARO, Patrizia *et al.* Correlation Between Irisin and Cognitive Functions in Alzheimer Dementia. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, 2025.

PITSILLOU, Eleni *et al.* The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 1, p. 753–770, 2020.

PRICE, Rebecca B. *et al.* Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 522–526, 2009.

QIN, Lan-hui *et al.* LPS Induces Occludin Dysregulation in Cerebral Microvascular Endothelial Cells via MAPK Signaling and Augmenting MMP-2 Levels. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, vol. 2015, p. 1–9, 2015.

RAASCH, W. *et al.* Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. **Life Sciences**, v. 56, n. 26, p. 2319–2330, 1995.

RAHANGDALE, Sandip *et al.* Agmatine modulation of gut-brain axis alleviates dysbiosis-induced depression-like behavior in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 981, p. 176884, 2024.

REIS, Donald J; REGUNATHAN, Soundararajan. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain?. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 5, p. 187–193, 2000.

REZAEI, Sara *et al.* LPS-induced inflammation reduces GABAergic interneuron markers and brain-derived neurotrophic factor in mouse prefrontal cortex and hippocampus. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 38, p. 100761, 2024.

RICHARDS, Erica M. *et al.* PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. **EJNMMI Research**, v. 8, n. 1, p. 57, 2018.

ROSA, Julia M. *et al.* Physical exercise prevents amyloid β1−40-induced disturbances in NLRP3 inflammasome pathway in the hippocampus of mice. **Metabolic Brain Disease**, v. 36, n. 2, p. 351–359, 2021.

ROSA, Julia M. *et al.* Prophylactic effect of physical exercise on Aβ1-40-induced depressive-like behavior and gut dysfunction in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 393, p. 112791, 2020.

ROSS, Robert *et al.* Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 18, p. 1141–1153, 2019.

RUDZKI, Leszek; MAES, Michael. The Microbiota-Gut-Immune-Glia (MGIG) Axis in Major Depression. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 10, p. 4269–4295, 2020.

SAHA, Priyanka *et al.* Neuroprotection by agmatine: Possible involvement of the gut microbiome?. **Ageing Research Reviews**, v. 91, p. 102056, 2023.

SAHIN, Ceren *et al.* Agmatine Reverses Sub-chronic Stress induced Nod-like Receptor Protein 3 (<scp>NLRP</scp> 3) Activation and Cytokine Response in Rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 119, n. 4, p. 367–375, 2016.

SAHIN OZKARTAL, Ceren *et al.* Antidepressant-like effects of agmatine and NOS inhibitors in chronic unpredictable mild stress model of depression in rats: The involvement of NLRP inflammasomes. **Brain Research**, v. 1725, p. 146438, 2019.

SANTARELLI, Luca *et al.* Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. **Science**, v. 301, n. 5634, p. 805–809, 2003.

SARAULLI, Daniele *et al.* The Long Run: Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Adult Neurogenesis from Youth to Old Age. **Current Neuropharmacology**, v. 15, n. 4, p. 519–533, 2017.

SCHUCH, Felipe B. *et al.* Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. **Journal of Psychiatric Research**, v. 77, p. 42–51, 2016.

SCHUCH, Felipe B. *et al.* Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 7, p. 631–648, 2018.

SETIAWAN, Elaine *et al.* Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 268, 2015.

SHI, Hongwei *et al.* Exercise-inducible circulating extracellular vesicle irisin promotes browning and the thermogenic program in white adipose tissue. **Acta Physiologica**, v. 240, n. 3, 2024.

SITENESKI, Aline *et al.* Antidepressant-like and pro-neurogenic effects of physical exercise: the putative role of FNDC5/irisin pathway. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 3, p. 355–370, 2020.

SITENESKI, Aline *et al.* Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 84, p. 294–303, 2018.

SOUZA, Pedro Borges de *et al.* Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16870, 2023.

SOUZA, Pedro Borges de; RODRIGUES, Ana Lúcia S.; DE FELICE, Fernanda G. Shared Mechanisms in Dementia and Depression: The Modulatory Role of Physical Exercise. **Journal of Neurochemistry**, v. 169, n. 8, 2025.

SPOHR, Luiza *et al.* Blueberry extract as a potential pharmacological tool for preventing depressive-like behavior and neurochemical dysfunctions in mice exposed to lipopolysaccharide. **Nutritional Neuroscience**, v. 25, n. 4, p. 857–870, 2022.

STERU, Lucien *et al.* The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367–370, 1985.

SUN, Yingying *et al.* Antidepressant-like effects of Schisandrin on lipopolysaccharide-induced mice : Gut microbiota, short chain fatty acid and TLR4/NF-κB signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 89, p. 107029, 2020.

TAVARES, Mauren K. *et al.* Agmatine potentiates neuroprotective effects of subthreshold concentrations of ketamine via mTOR/S6 kinase signaling pathway. **Neurochemistry International**, v. 118, p. 275–285, 2018.

TAKAHASHI, Kohei *et al.* Effect of Enterococcus faecalis 2001 on colitis and depressive-like behavior in dextran sulfate sodium-treated mice: involvement of the brain–gut axis. **Journal of Neuroinflammation**, vol. 16, nº 1, p. 201, 2019.

TAKEUCHI, Osamu; AKIRA, Shizuo. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. **Cell**, vol. 140, nº 6, p. 805–820, 2010.

THE LANCET PSYCHIATRY. Global Burden of Disease 2021: mental health messages. **The Lancet Psychiatry**, vol. 11, nº 8, p. 573, 2024.

TITO, Pedro Augusto Lopes *et al.* Cannabidiol prevents lipopolysaccharide-induced sickness behavior and alters cytokine and neurotrophic factor levels in the brain. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 6, p. 1680–1693, 2021.

VALVERDE, Ana Paula. Agmatina: modulador endógeno com efeito antidepressivo e promotor de resiliência frente ao comportamento do tipo- depressivo. 2023. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2023.

VALVERDE, Ana Paula; CAMARGO, Anderson; RODRIGUES, Ana Lúcia S. Agmatine as a novel candidate for rapid-onset antidepressant response. **World Journal of Psychiatry**, v. 11, n. 11, p. 981–996, 2021.

VARATHARAJ, Aravinthan; GALEA, Ian. The blood-brain barrier in systemic inflammation. **Brain, Behavior, and Immunity**, vol. 60, p. 1–12, 2017.

VECHETTI, Ivan J. *et al.* The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. **The Journal of Physiology**, v. 599, n. 3, p. 845–861, 2021.

VEGA CUSTÓDIO, Solange *et al.* Effect of blueberry (*Vaccinium virgatum*) extract on depressive-like behavior and metabolic serum alterations in lipopolysaccharide-challenged mice. **Journal of Food Biochemistry**, v. 45, n. 10, 2021.

VERDONK, Franck *et al.* Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 81, p. 361–373, 2019.

VIEIRA, Graziela *et al.* Antidepressant-Like Effect of Terpineol in an Inflammatory Model of Depression: Involvement of the Cannabinoid System and D2 Dopamine Receptor. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, p. 792, 2020.

WANG, Mingzhu *et al.* Aerobic exercise improves cognitive impairment in mice with type 2 diabetes by regulating the MALAT1/miR-382-3p/BDNF signaling pathway in serum-exosomes. **Molecular Medicine**, v. 29, n. 1, p. 130, 2023.

WANG, Wei-Ping *et al.* Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. **Brain Research**, v. 1084, n. 1, p. 210–216, 2006.

WANG, Minghui *et al.* Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 76, 2023.

WANG, Haixia *et al.* Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 132, 2022.

WANG, Sisi; PAN, Jiyang. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [*s. l.*], v. 474, n. 1, p. 22–28, 2016.

WANG, Yujun *et al.* Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. **Behavioural Brain Research**, vol. 307, p. 18–24, 2016.

WATTS, Devon *et al.* Agmatine as a potential therapeutic intervention in bipolar depression: the preclinical landscape. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 23, n. 4, p. 327–339, 2019.

WEI, Ji-an *et al.* Physical exercise modulates the microglial complement pathway in mice to relieve cortical circuitry deficits induced by mutant human TDP-43. **Cell Reports**, v. 42, n. 3, p. 112240, 2023.

WELSH, Joshua A. *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. **Journal of Extracellular Vesicles**, vol. 13, nº 2, 2024.

WHITHAM, Martin *et al.* Extracellular Vesicles Provide a Means for Tissue Crosstalk during Exercise. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 237-251.e4, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive disorder (depression)**. 2023.

WRANN, Christiane D. *et al.* Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 Pathway. **Cell Metabolism**, v. 18, n. 5, p. 649–659, 2013.

WU, Fengjiao *et al.* CXCR2 antagonist attenuates neutrophil transmigration into brain in a murine model of LPS induced neuroinflammation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 529, nº 3, p. 839–845, 2020.

WU, Shusheng; YIN, Yuye; DU, Longfei. Blood–Brain Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Major Depressive Disorder. **Cellular and Molecular Neurobiology**, vol. 42, nº 8, p. 2571–2591, 2022.

XIA, Maosheng *et al.* The ameliorative effect of fluoxetine on neuroinflammation induced by sleep deprivation. **Journal of Neurochemistry**, v. 146, n. 1, p. 63–75, 2018.

XIAO, Weiping *et al.* Exercise-induced irisin ameliorates cognitive impairment following chronic cerebral hypoperfusion by suppressing neuroinflammation and hippocampal neuronal apoptosis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 22, n. 1, p. 168, 2025.

YADAV, Nakul; TOADER, Andrew; RAJASETHUPATHY, Priya. Beyond hippocampus: Thalamic and prefrontal contributions to an evolving memory. **Neuron**, vol. 112, nº 7, p. 1045–1059, 2024.

YANG, Ping-Fen *et al.* Wheel-Running Exercise Alleviates Anxiety-Like Behavior via Down-Regulating S-Nitrosylation of Gephyrin in the Basolateral Amygdala of Male Rats. **Advanced Science**, 2024.

YI, Li-Tao *et al.* Antidepressant-like Effects of Degraded Porphyran Isolated from *Porphyra haitanensis*. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 65, n. 9, 2021.

YIN, Run *et al.* Lipopolysaccharide-induced depression-like model in mice: meta-analysis and systematic evaluation. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023.

YIN, Jiamin; JOHN, Amber; CADAR, Dorina. Bidirectional Associations of Depressive Symptoms and Cognitive Function Over Time. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 6, p. e2416305, 2024.

YU, Chunxia *et al.* Exercise protects intestinal epithelial barrier from high fat diet- induced permeabilization through SESN2/AMPKα1/HIF-1α signaling. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 107, p. 109059, 2022.

ZARATE, Carlos A. *et al.* A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 856, 2006.

ZARIFKAR, Asadollah *et al.* Agmatine prevents LPS-induced spatial memory impairment and hippocampal apoptosis. **European Journal of Pharmacology**, v. 634, n. 1–3, p. 84–88, 2010.

ZHANG, Nini *et al.* Early-life exercise induces immunometabolic epigenetic modification enhancing anti-inflammatory immunity in middle-aged male mice. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 3103, 2024.

ZHANG, Da-Qi *et al.* Irisin ameliorates cognitive impairment in a lipopolysaccharide-induced neuroinflammation mouse model by inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway in microglia. **Neuropharmacology**, v. 278, p. 110572, 2025.

ZHAO, Te *et al.* BDNF gene hydroxymethylation in hippocampus related to neuroinflammation-induced depression-like behaviors in mice. **Journal of Affective Disorders**, v. 323, p. 723–730, 2023.

ZHENG, Xia; ZHANG, Wang; HU, Xiaotong. Different concentrations of lipopolysaccharide regulate barrier function through the PI3K/Akt signalling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells. **Scientific Reports**, vol. 8, nº 1, p. 9963, 2018.

ZHAO, Jin-Lei *et al.* Exercise, brain plasticity, and depression. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 26, n. 9, p. 885–895, 2020.

ZHAO, Jiayi *et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5790, 2019.

ZHU, Zhangcheng *et al.* The microbiota-gut-brain axis in depression: unraveling the relationships and therapeutic opportunities. **Frontiers in Immunology**, vol. 16, 2025.

ZHU, Qifan; KANNEGANTI, Thirumala-Devi. Cutting Edge: Distinct Regulatory Mechanisms Control Proinflammatory Cytokines IL-18 and IL-1β. **The Journal of Immunology**, vol. 198, nº 11, p. 4210–4215, 2017.

ZOMKOWSKI, Andrea D. E. *et al.* Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice. **Neuroreport**, v. 13, n. 4, p. 387–391, 2002.

ZOU, Peicen *et al.* Lipopolysaccharide downregulates the expression of ZO-1 protein through the Akt pathway. **BMC Infectious Diseases**, vol. 22, nº 1, p. 774, 2022.

ZOUHAL, Hassane *et al.* Editorial: Exercise physiology and its role in chronic disease prevention and treatment—mechanisms and insights. **Frontiers in Physiology**, v. 13, 2022.

ZRZAVY, T. *et al.* Pro-inflammatory activation of microglia in the brain of patients with sepsis. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 45, n. 3, p. 278–290, 2019.

ANEXO A – ARTIGO DE REVISÃO: MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND GUT MICROBIOTA: ROLE OF PHYSICAL EXERCISE

Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise

Manuscrito completo referente a revisão de literatura publicada no periódico International Journal of Molecular Sciences, 24(23), 16870, 2023.

Pedro Borges de Souza, Laura de Araujo Borba, Louise Castro de Jesus, Ana Paula Valverde, Joana Gil-Mohapel, Ana Lúcia S. Rodrigues

---

Fator de Impacto: 4.9 (JCR 2024)

International Journal of
Molecular Sciences

MDPI

Review

Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise

Pedro Borges de Souza [1], Laura de Araujo Borba [1], Louise Castro de Jesus [1], Ana Paula Valverde [1], Joana Gil-Mohapel [2,3,*] and Ana Lúcia S. Rodrigues [1,*]

[1] Center of Biological Sciences, Department of Biochemistry, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis 88037-000, SC, Brazil; pebsoza@gmail.com (P.B.d.S.); lauraborba28@gmail.com (L.d.A.B.); louisecastroj@gmail.com (L.C.d.J.); valverde.laned@gmail.com (A.P.V.)
[2] Island Medical Program, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Victoria, BC V8P 5C2, Canada
[3] Division of Medical Sciences, University of Victoria, Victoria, BC V8P 5C2, Canada
* Correspondence: jgil@uvic.ca (J.G.-M.); ana.l.rodrigues@ufsc.br (A.L.S.R.)

Abstract: Major depressive disorder (MDD) has a high prevalence and is a major contributor to the global burden of disease. This psychiatric disorder results from a complex interaction between environmental and genetic factors. In recent years, the role of the gut microbiota in brain health has received particular attention, and compelling evidence has shown that patients suffering from depression have gut dysbiosis. Several studies have reported that gut dysbiosis-induced inflammation may cause and/or contribute to the development of depression through dysregulation of the gut–brain axis. Indeed, as a consequence of gut dysbiosis, neuroinflammatory alterations caused by microglial activation together with impairments in neuroplasticity may contribute to the development of depressive symptoms. The modulation of the gut microbiota has been recognized as a potential therapeutic strategy for the management of MMD. In this regard, physical exercise has been shown to positively change microbiota composition and diversity, and this can underlie, at least in part, its antidepressant effects. Given this, the present review will explore the relationship between physical exercise, gut microbiota and depression, with an emphasis on the potential of physical exercise as a non-invasive strategy for modulating the gut microbiota and, through this, regulating the gut–brain axis and alleviating MDD-related symptoms.

Keywords: gut microbiota; major depressive disorder; physical exercise

check for updates

Citation: Souza, P.B.d.; de Araujo Borba, L.; Castro de Jesus, L.; Valverde, A.P.; Gil-Mohapel, J.; Rodrigues, A.L.S. Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 16870. https://doi.org/10.3390/ijms242316870

Academic Editor: Raquel Chacon Ruiz Martinez

Received: 4 November 2023
Revised: 24 November 2023
Accepted: 25 November 2023
Published: 28 November 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a multifactorial psychiatric disorder characterized by at least one depressive episode for a minimum of 2 weeks. The essential feature of a depressive episode is the presence of either a depressed mood or anhedonia accompanied by other neurocognitive and neurovegetative symptoms, such as diminished ability to think or concentrate and sleep disturbances [1]. Approximately 4–5% of the world population is affected by MDD [1]. Individuals with MDD are at a higher risk of suicidality [2], developing physical comorbidities (e.g., cardiovascular, stroke, diabetes, obesity) [3], and negative outcomes in other social aspects of life, such as education, employment and personal relationships [4].

MDD is a complex disorder whose mechanisms are not completely established [1]. Animal models have been an important strategy for investigating the molecular pathways implicated in the pathophysiology of MDD. These pathways include, but are not limited to, genetic and epigenetic alterations, neuroendocrine and immune disturbances, neuroplasticity impairments, mainly with regard to neurogenesis, and alterations in the microbiota–gut–brain axis [5]. An increased understanding of these biological processes may assist in developing new strategies for managing MDD.

The response to stressful stimuli, either psychological or physical, is mediated by the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis [6]. The termination of the stress response is based on a negative feedback mechanism and is mediated by the connection between the hippocampus and the paraventricular nucleus of the hypothalamus [7]. A healthy response to stress requires both a rapid and vigorous response followed by the termination of such response [7]. However, a dysfunction of the HPA axis is present in individuals with MDD [1]. In addition, HPA axis activation may alter the composition of the gut microbiota and increase gastrointestinal permeability [8].

Individuals with MDD present higher serum levels of inflammatory markers [9]. Administration of lipopolysaccharide (LPS) in rodents has been used to mimic the inflammatory response and depressive symptoms observed in individuals with MDD [10]. LPS inflammatory effects extend from the periphery to the brain. Peripherally, pro-inflammatory cytokine production increases, and cytokines can subsequently reach the brain either via macrophage-like cell-mediated signaling or by crossing the blood–brain barrier (BBB), resulting in microglial activation [10]. Microglia are responsible for scavenging damaged brain tissue and pathogenic agents. At rest, they present ramifications that help their function as sentinels. In response to threats, microglia switch to their active phenotype. This results in the activation of the NOD-like receptor pyrin domain-containing-3 (NLRP3) inflammasome and the consequent release of the inflammatory cytokines interleukin (IL)-1β and IL-18, which contributes to neuroinflammation as shown in Figure 1 [11]. Accordingly, image studies have identified increased neuroinflammation in the brain of MDD patients as compared with controls [12,13].

Another key inflammatory mechanism implicated in LPS-induced depressive-like behavior is the tryptophan (Trp)–kynurenine metabolism [14]. Trp metabolism can follow two directions: production of serotonin by tryptophan hydroxylase or production of kynurenine (KYN) by indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) enzymes [15]. The conversion of Trp into KYN is activated under pro-inflammatory conditions [14]. KYN metabolites can be grouped into two pathways according to their effects: the excitotoxic pathway and the neuroprotective pathway [11]. KYN excitotoxic metabolites are induced in inflammatory states and include 3-hydroxy-kynurenine (3-HK), 3-hydroxy-anthralinic acid, quinolinic acid (QUIN) (a glutamate receptor agonist) and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+). Neuroprotective metabolites include kynurenic acid (KYNA), with opposing effects to QUIN by its antagonistic action on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic receptor and reduction in extracellular glutamate release [11]. In MDD, there is an imbalance in the Trp-KYN pathway, favoring the production of neurotoxic over neuroprotective metabolites as illustrated in Figure 1 [16,17].

The management of MDD consists of a wide range of pharmacological and non-pharmacological interventions. For mild MDD, lifestyle interventions such as physical exercise, alone or in combination, may provide significant antidepressant effects [1]. As such, this narrative review will discuss the role of physical exercise in the management of MDD, focusing on the possible mechanisms underlying its effects, particularly those related to the modulation of the gut microbiota.

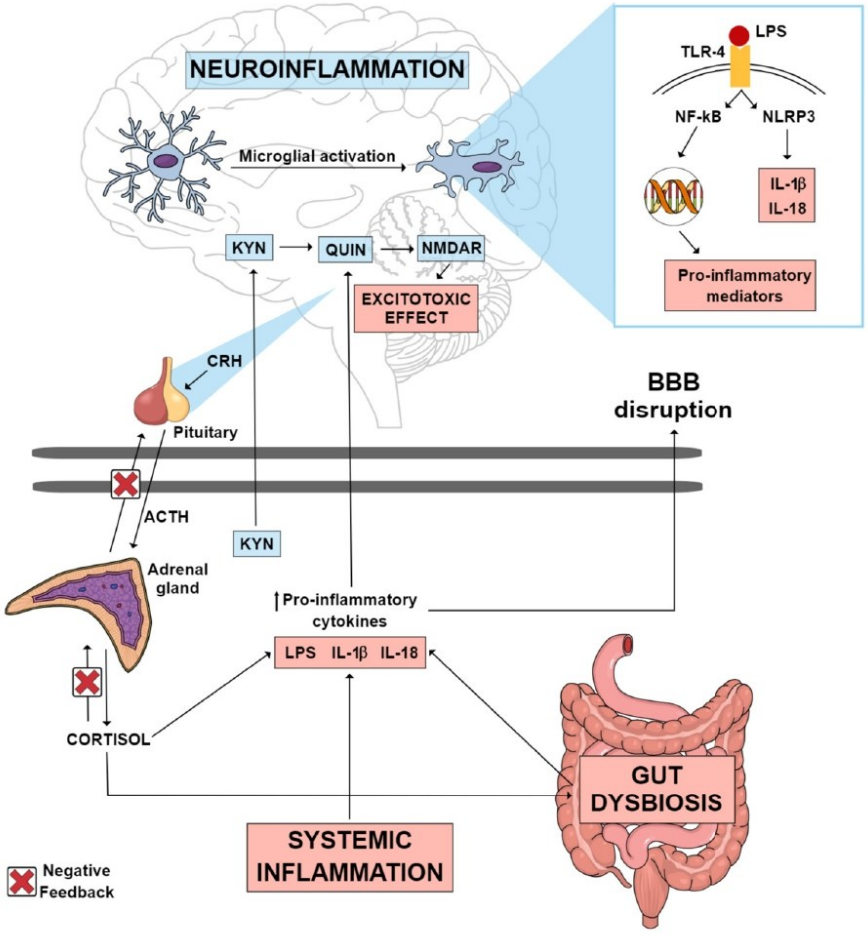


Figure 1. Possible inflammatory mechanisms thought to mediate neuroinflammation in MDD. Systemic inflammation, gut dysbiosis and an imbalance in the HPA axis can lead to an increase in circulating pro-inflammatory cytokines, which consequently may lead to the disruption of the blood–brain barrier. These pro-inflammatory cytokines can reach the CNS, where they can activate various mechanisms that culminate in neuroinflammation. Gut dysbiosis may be one of the factors contributing to the increase in circulating LPS. This endotoxin can reach the brain, where it may activate TLR-4 microglial receptors, promoting the transcription of pro-inflammatory mediators, as well as the activation of the NLRP3 inflammasome, which culminates in the production of IL-1 β and IL-18. A pro-inflammatory state in the CNS causes the KYN pathway to be directed towards the production of QUIN, an excitotoxic NMDAR agonist metabolite, instead of the production of KYNA, a neuroprotective NMDAR antagonist metabolite. Abbreviations: ACTH: adrenocorticotropic hormone; BBB: blood–brain barrier; CNS: central nervous system; CRH: corticotrophin-releasing hormone; HPA: hypothalamic–pituitary–adrenal; IL-18: interleukin 18; IL-1β: interleukin 1 beta; KYN: kynurenine; KYNA: kynurenic acid; LPS: lipopolysaccharide; MDD: major depressive disorder; NF-kB: nuclear factor kappa B; NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain-containing-3; NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; QUIN: quinolinic acid; TLR-4: toll-like receptor 4.

2. Gut Microbiota and MDD

The gut is the biggest digestive, immune and endocrine organ of the human body and can sometimes be referred to as the second brain [18]. The gut is a microbial organ, and it is estimated that our gut harbors about 10^{14} microorganisms [19]. The first signature microorganisms are acquired at birth and develop over the course of the first few years of life. Although it is easily modulated by host genetic and environmental factors, such as diet, stress and exposure to other microorganisms or antibiotics, the microbiota adapts to the host, carrying out several important metabolic and biochemical processes. Thus, gut microorganisms can directly influence human health [20].

The bidirectional connections between gut microorganisms and the brain through various biological systems are called the microbiota–gut–brain axis. These connections are fundamental for the maintenance of gastrointestinal, central nervous system (CNS) and microbial homeostasis and occur through direct and indirect communication via the autonomic nervous system, enteric nervous system, neuroendocrine system and immune system and signaling through microbial-derived metabolites and products, chemical transmitters, and neuronal pathways [21].

This close communication between the intestinal microbiota and the CNS is sensitive to several factors, mainly environmental ones, including diet, antibiotic use, stress and infections [22]. Disturbances in the homeostasis of these systems have already been related to the pathophysiology of MDD [23].

Clinical evidence has shown that MDD individuals have an altered microbiota composition when compared to healthy controls, including an increased Bacteroidetes/Firmicutes ratio, which is considered a dysbiosis signature [24]. Of note, a meta-analysis study has demonstrated a decreased abundance of the bacterial families Veillonellaceae, Prevotellaceae and Sutterellaceae, as well as the genera *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* and *Escherichia*, and an increased abundance of the family Actinomycetaceae and the genus *Paraprevotella* in MDD patients compared to controls [23]. In addition, preclinical studies have shown that probiotics could improve depression-like phenotypes. For example, Tian et al. [25] reported that ingestion of the *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain CCFM687 improved stress-induced depressive-like behavior, increased BDNF levels and the abundance of butyrate-producing bacteria and modulated the HPA axis in mice. Also, treatment with *Akkermansia muciniphila* improved chronic-stress-induced depressive-like behavior, modulated corticosterone, dopamine, and BDNF levels and regulated gut microbiota and metabolites in mice [26].

The most direct communication between the gut and brain is through the vagus nerve (cranial nerve X) [27]. This peripheral nervous system (PNS) nerve has an important role in sensory and parasympathetic regulation of gut physiology regulating motility, digestion and tonic secretion of gastric mucus via the neurotransmitter acetylcholine (ACh) [28–30]. Vagal neurons synapse with intestinal enteroendocrine cells (EECs), such as neuropod cells that can release neurotransmitters including glutamate and serotonin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY). These transmit sensory stimuli from the gut to the brain in milliseconds [20,31]. Several studies have suggested that abnormal composition of the gut microbiota is related to depressive and anhedonia-like phenotypes, and this is, at least in part, mediated by vagus nerve communication [32,33]. In fact, intraperitoneal injection of LPS in rats induced a depression-like phenotype that was abolished by subdiaphragmatic vagotomy [34]. Also, depression-like phenotypes, altered microbiota composition, systemic inflammation and downregulation of synaptic proteins in the medial prefrontal cortex were shown to be dependent on the subdiaphragmatic vagus nerve in mice exposed to LPS [35].

The gut microbiota is essential to the digestion of food, absorption of nutrients and production of metabolites like short-chain fatty acids (SCFAs), lipids, vitamins, bile acids, branched-chain amino acids, Trp and indole derivatives [36,37]. SCFAs are one of the most well-characterized metabolites produced by gut microbiota. They are saturated fatty acids with a carbon chain ranging from one to six atoms in length produced through

the fermentation of dietary fiber in the colon, with acetate (C2), propionate (C3) and butyrate (C4) being the most common SCFAs [38]. After being absorbed by the colonocytes, SCFAs serve as an energy source, through the production of ATP in the mitochondria, being substrates for the synthesis of cholesterol and fatty acids. Moreover, SCFAs may improve gut and brain health and maintain the integrity of the intestinal and blood–brain barriers by regulating tight junction proteins, affecting mucus production and influencing gastrointestinal motility and appetite through the regulation of neuronal activity and intestinal hormones, such as GLP-1 and PYY. Also, SCFAs can protect from inflammation by modulating pro-inflammatory cytokines and chemokines, inhibiting nuclear factor kappa B (NF-kB) as well as histone deacetylases (HDACs) [39] and regulating microglial homeostasis in the CNS [40,41]. The main mechanism by which SCFAs seem to exert their effects is by activating G-protein-coupled receptors (GPRs) that are expressed in several cell types, including immune cells, adipocytes, skeletal and heart muscle cells, intestinal cells and brain cells [42–44]. More specifically, acetate, propionate and butyrate bind to GPR43 and GPR41 (also known as free fatty acid receptor 2 (FFAR2) and FFAR3, respectively), with butyrate also binding to GPR109A (also known as hydroxycarboxylic acid receptor 2 (HCAR2)) [45]. Among other functions, GPR43 and GPR41 are involved in the production and secretion of GLP-1 and PYY and exert anti-inflammatory and anti-tumorigenic activities [46,47].

Butyrate, the only known SCFA agonist for GPR109A, appears to be the principal agonist in the gastrointestinal tract [48], but this receptor can also be activated by niacin (also known as nicotinic acid and vitamin B3) and β-hydroxybutyrate [49,50]. Among other functions, GPR109A is involved in the reduction in chemokine and pro-inflammatory cytokine production, including IL-1β, IL-6 and tumor necrosis factor α (TNF-α) [51,52], as well as the inhibition of the NLRP3 inflammasome [53]. Furthermore, GPR109A can enhance the activity of adenosine monophosphate (AMP)-dependent kinase (AMPK) in microglia, resulting in the activation of sirtuin 1 (SIRT1), which inhibits NF-κB signaling via acetylation [54]. The nuclear factor (erythroid-derived) related factor-2 (Nrf2), which mediates antioxidant and anti-inflammatory signaling, has also been implicated in the pathways associated with the activation of this receptor [55]. Finally, GPR109A signaling has also been shown to be involved in the increase in several neurotrophic factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [56,57]. All these pathways have been implicated in the pathophysiology of MDD, suggesting that butyrate production by the gut microbiota and activation of GPR109A may improve depressive symptoms.

SCFAs not only play an important role in CNS homeostasis by maintaining the integrity of the BBB but also have the ability to cross it, where they can regulate brain development, neuroplasticity, neurotransmitter synthesis, epigenetic factors and gene expression, as well as the immune response [21,40]. Indeed, sodium butyrate was shown to prevent microglia activation and depressive-like behaviors in mice [58], and in vitro studies have demonstrated its anti-inflammatory role through the decrease in LPS-induced microglial inflammation [59] in rat primary microglia cultures, hippocampal slices and co-cultures of rat cerebellar granule neurons, astrocytes, and microglial cells [60]. Furthermore, SCFAs have also been shown to reduce depressive-like behaviors by regulating HPA activity. In agreement, oral administration of acetate, propionate and butyrate was able to improve changes in intestinal permeability, HPA hyperactivity and anhedonia in mice submitted to repeated psychosocial stress [61].

As mentioned above, dysfunctions in neuroplasticity and neurogenesis have also been implicated in the pathophysiology of MDD. SCFAs have the capacity to modulate neurotrophins such as BDNF, nerve growth factor (NGF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) that regulate the growth, survival and differentiation of neurons and synapses, thereby impacting neuroplasticity [62,63]. In fact, subcutaneous administration of sodium butyrate was shown to induce cell proliferation, migration and differentiation in the hippocampal dentate gyrus in a rat model of ischemia [64]. Moreover, a

combination of sodium butyrate and pyridoxine promoted cell proliferation and neurogenesis in mice [65]. In addition, systemic administration of sodium butyrate has been reported to induce histone hyperacetylation in the hippocampus and frontal cortex, upregulate BDNF transcript levels and elicit antidepressant-like effects [66].

Another important metabolite of the gut microbiota is lactate, which is produced by the fermentation of dietary fibers by lactic acid bacteria, such as the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Lactate can be further converted into different SCFAs by several bacterial species, including *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes* spp. and *Veillonella* spp. [67,68]. Studies have suggested that lactate can be absorbed and cross the BBB and has an important role in CNS, being used as an energy substrate by neurons and contributing to synaptic plasticity [69]. Several lines of evidence have indicated that lactate abnormalities may be associated with MDD. Indeed, an increased urine lactate concentration was observed in severe MDD patients [70]. Moreover, lactate was able to improve stress-induced depressive-like behavior, and this effect was associated with changes in the expression of target genes involved in serotonin receptor trafficking, astrocyte functions, neurogenesis, nitric oxide synthesis and cAMP signaling [71]. Further studies have also supported the antidepressant effect of lactate. Karnib et al. [72] demonstrated that lactate was able to improve depressive-like behaviors and mediate resilience to stress by modulating hippocampal levels and activity of HDACs in mice exposed to social defeat stress. In addition, Carrard et al. [73] showed that L-lactate administration reversed corticosterone-induced depressive-like behavior and promoted the proliferation and survival of new hippocampal neurons in adult mice. Furthermore, pharmacological inhibition of adult hippocampal neurogenesis abolished this effect, demonstrating the role of neurogenesis in the antidepressant-like effect of lactate. In fact, lactate is involved in regulating neuronal plasticity-related genes, including those coding for BDNF, activity-regulated cytoskeleton-associated protein (ARC) and VEGF [74,75].

The gut microbiota can also regulate Trp metabolism and the KYN pathway in MDD, promoting a decrease in KYN and an increase in QUIN levels [76]. In the brain, the enzyme kynurenine aminotransferase (KAT) that converts KYN into KYNA is localized mainly in astrocytes, and microglia and macrophages are responsible mainly for the production of QUIN by kynureninase under inflammatory conditions [77]. Some microbial components present within the gut microbiota, such as LPS and lipoteichoic acids, can activate toll-like receptors (TLRs) and have been identified as key factors in initiating Trp metabolism through the KYN pathway [78]. Furthermore, SCFAs can modulate intestinal barrier integrity and systemic inflammation, which are in turn associated with an altered KYN pathway [79]. In addition, butyrate plays a role in reducing intestinal IDO expression by inhibiting HDAC and IFN-gamma-dependent phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and, subsequently, the STAT1-driven transcriptional activity of IDO [80].

The modulation of the KYN pathway by the gut microbiota may be implicated in abnormal KYN levels found in MDD patients. In fact, fecal microbiota transplantation (FMT) from MDD patients to antibiotic-treated rats induced anhedonia and anxiety-like behaviors along with decreased gut microbiota richness and diversity and an elevated KYN/Trp ratio [81]. In addition, a reduction in the Firmicutes phylum and a reduction in SCFA synthesis, which has been associated with increased inflammation and the diversion of KYN metabolism to the neurotoxic pathway with the consequent production of QUIN, have been observed in MDD patients [82,83].

3. Physical Exercise, Brain Function and MDD

The term physical exercise is often used interchangeably with physical activity, although these are not exactly the same. Indeed, physical activity refers to any body movement produced by skeletal muscles that requires energy expenditure, whereas physical exercise refers to planned, structured and repetitive body movement aimed to improve or maintain physical fitness [84]. On the other hand, aerobic exercise is considered any

activity that uses large muscle groups, can be maintained continuously and is rhythmic in nature. It includes cycling, dancing, hiking, jogging/long-distance running, swimming and walking. Conversely, anaerobic exercise refers to an intense exercise of a very short duration that does not rely on oxygen for energy generation in the contracting muscles. Examples of anaerobic exercise consist of the fast twitching of muscles that occurs during sprinting, high-intensity interval training and power-lifting [85].

A growing body of evidence has demonstrated that physical exercise (and primarily aerobic exercise) can not only improve physical health and reduce disease burden, but also has a positive impact on mental health. Indeed, physical exercise may have beneficial effects on several neurological and psychiatric disorders, including MDD [86,87]. Indeed, several studies have reported the beneficial effects of physical exercise in attenuating depressive symptoms in humans and reducing the risk of developing MDD. In fact, the effect of aerobic physical exercise in improving depressive symptoms (remission and response rate) is comparable to the effect of antidepressants, but with the additional benefit of improving general health [88]. A meta-analysis carried out by Pearce et al. [86] observed the significant benefits of physical exercise in reducing the risk of depression even at levels below the public health recommendations. Accordingly, a systematic review of meta-analyses concluded that physical exercise has a beneficial effect on depressive symptoms in the general population across a wide age-range [89]. Regarding anaerobic physical exercise, although there are fewer studies investigating its beneficial effects on depression, there is also evidence that engaging in this form of physical exercise is inversely associated with depression in adults [90]. In addition, physical exercise has been shown to have the ability to positively impact global cognitive function, maintaining the integrity of hippocampal and white matter volume [91,92]. In this regard, it is interesting to note that one of the main characteristics associated with MDD is cognitive dysfunction [93]. In agreement, depressive episodes are related to reductions in brain volume, especially in the hippocampus, causing impairment in cognitive activity [94,95]. Another interesting aspect to be highlighted is that physical exercise may improve the beneficial effects of antidepressant drugs and antidepressant therapies. For example, a study that investigated the antidepressant effect of aerobic physical exercise and electroconvulsive therapy found that the combination of these strategies led to greater remission rates than each therapy alone [96]. Similarly, the effect of antidepressant drugs has also been reported to be potentiated by physical exercise [97,98].

In the last decade, the production of myokines by the skeletal muscle in response to physical exercise has been the subject of intense research. These molecules, which include irisin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), cathepsin B and IL-6, mediate the crosstalk between muscle and other organs, including the brain [99–101]. Within this scenario, physical exercise has the capability of upregulating proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α (PGC-1α), leading to increased expression of the downstream protein fibronectin type III domain-containing 5 (FNDC5), which can be cleaved and secreted from the muscle into the bloodstream in the form of the myokine irisin [102]. Indeed, the antidepressant effect of irisin may be particularly dependent on BDNF through a PGC-1α-induced increase in neuronal expression of FNDC5 in the hippocampus [103]. Accordingly, human studies have found a positive correlation between physical exercise and increased levels of both FNDC5 and serum irisin [104,105]. It is possible that irisin increases BDNF content through activation of the cyclic adenosine monophosphate (cAMP)/PKA/CREB pathway; however, the exact receptor activated by irisin in the CNS remains to be established [106–108].

Accordingly, irisin can cross the BBB and, in the hippocampus, increase the content of BDNF, which in turn has a pro-neurogenic effect [103,109,110]. The pro-neurogenic properties of BDNF are particularly relevant in the context of depression, since impairments in neurogenesis have been correlated with behavioral deficits observed in animal models of depression [111]. Of note, this effect of physical exercise resembles the effects of antidepressants, since neurogenesis appears to mediate, at least in part, the behavioral effects of these drugs [112]. In line with the notion that an increase in brain levels of irisin

may contribute to the antidepressant effect of physical exercise, central administration of irisin was shown to have an antidepressant-like effect in mice, through a mechanism that seems to involve the upregulation of genes related to neuroplasticity [113] and an increase in long-term potentiation (LTP) after electrophysiological stimulation [114].

Cathepsin B, another myokine produced in the muscle, can also cross the BBB and has been shown to improve memory and cognition function [115]. It is also possible that this myokine may also contribute to the antidepressant effects of physical exercise. Indeed, cathepsin B was shown to have pro-neuroplasticity effects, since treatment of hippocampal progenitor cells with recombinant cathepsin B was shown to enhance BDNF mRNA levels and the expression of doublecortin, a microtubule-associated protein that is expressed in newly generated immature neurons [116]. Accordingly, physical exercise had no effects on hippocampal neurogenesis and spatial memory function in cathepsin B-knockout mice [116]. In addition, cathepsin B levels in human plasma are positively correlated with fitness and memory [116]. Other studies have also demonstrated that physical exercise increases plasma levels of cathepsin B in middle-aged adults [117], middle-aged women [118] and open-skill athletes [119].

Of note, physical exercise has also been shown to be associated with increased levels of other growth factors besides BDNF, including IGF-1 and VEGF [120,121], both of which also have pro-neurogenic effects [122]. Therefore, the ability of physical exercise to increase neurotrophins may underlie, at least in part, its therapeutic effect in the context of MDD. In support, reduced circulating levels of neurotrophins have been directly associated with cognitive deficits and the development of MDD [123,124]. The most studied neurotrophic factor is BDNF, due to its wide-ranging role in the CNS and the periphery. Through muscle contraction during physical exercise, skeletal muscle cells and platelets may synthesize BDNF and release it into the bloodstream [99]. Yu et al. [125] demonstrated that resistance exercise positively regulates time-dependent *bdnf* mRNA and BDNF protein levels, leading to skeletal muscle regeneration. It is not well established whether BDNF from muscle cells crosses the BBB and acts in the brain to mediate muscle–brain interactions. However, it is well described that physical exercise is capable of increasing BDNF synthesis within the CNS, an effect that may be mediated by muscle-derived metabolites, particularly irisin, which can cross the BBB, as described above [99,126]. Lactate produced during moderate-to-vigorous physical exercise may also reach the brain through monocarboxylate transporters and increase BDNF expression [127]. This effect occurs through SIRT1 activity and the consequent induction of the transcriptional coactivator PGC1α and the FNDC5/irisin pathway, which in turn results in *bdnf* gene expression [31,128]. In the CNS, BDNF acts by interacting with tropomyosin receptor kinase-B (TrkB), a postsynaptic receptor present in excitatory synapses. The binding of BDNF to this receptor causes its dimerization and autophosphorylation, triggering the activation of different downstream pathways, particularly the mitogen-activated protein kinase (MAPK), phospholipase C-γ (PLCγ) and phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathways [129]. The activation of these proteins promotes several downstream pathways, including PLCγ/IP3/Ca^{2+}/CaMKII/CREB, PLCγ/DAG/PKC/ERK/CREB and PLCγ/PI3K/Akt/mechanistic target of rapamycin (mTOR). The activation of these signaling pathways (Figure 2) results in pro-neurogenic and pro-survival effects, which in turn may improve psychiatric symptoms [99,100,129,130].

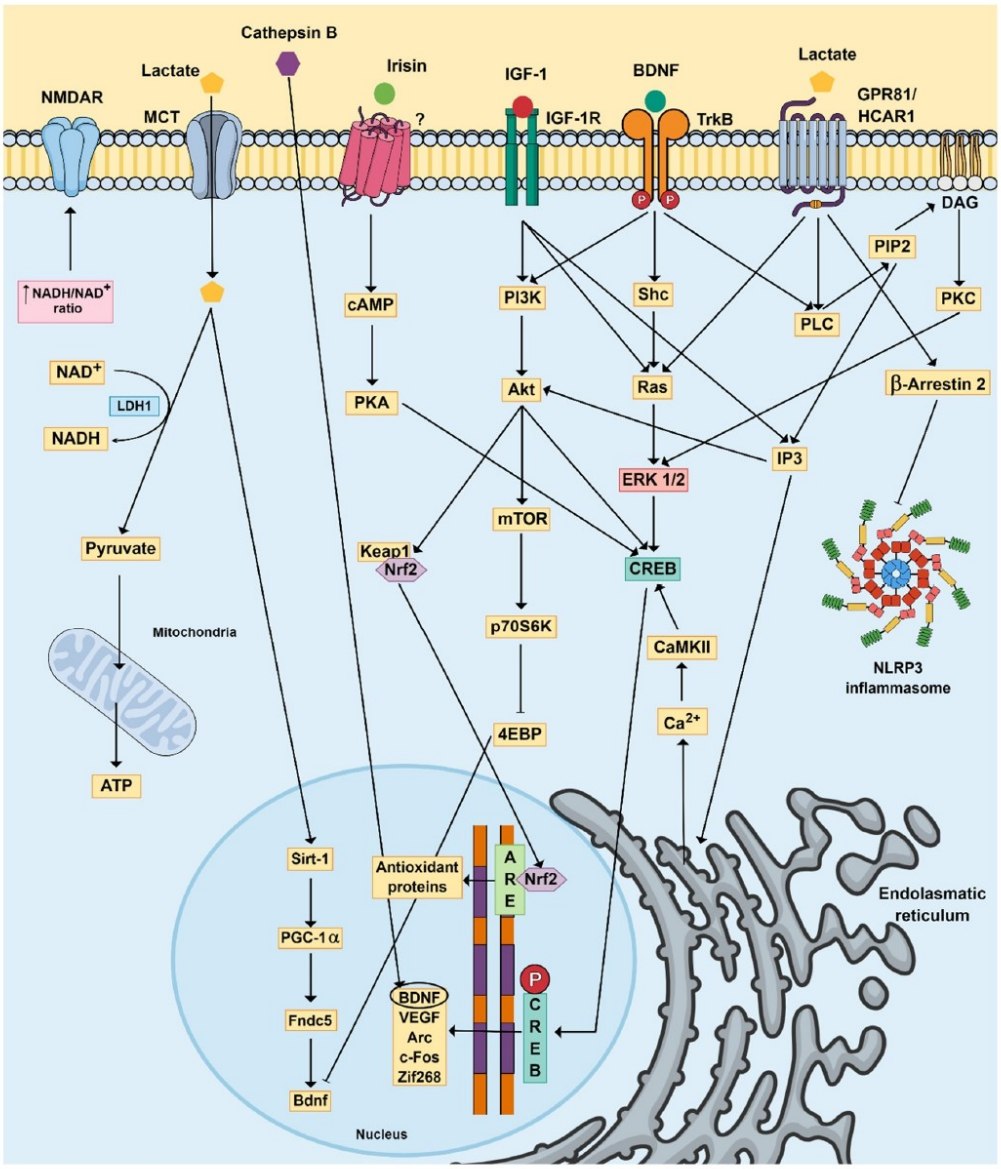


Figure 2. Signaling pathways through which physical exercise and skeletal muscle metabolites impact the brain. Irisin and cathepsin B are capable of increasing BDNF synthesis in the CNS. BDNF interacts with the TrkB receptor and triggers the activation of different downstream pathways, including the PLCγ/IP3/Ca^{2+}/CaMKII/CREB, PLCγ/DAG/PKC/ERK/CREB and PLCγ/PI3K/Akt/mTOR pathways, leading to pro-neurogenic effects. Physical exercise can also increase other growth factors, including IGF-1 and VEGF, which further contribute to neurogenesis. Lactate can reach the brain through MCT and increase SIRT1 activity, which in turn induces the FNDC5/irisin pathway, further

increasing BDNF gene expression. In addition, lactate activates the GPR81/HCAR1 receptor, which stimulates the expression of synaptic-plasticity-related genes, such as *Arc*, *c-Fos* and *Zif268*, through a mechanism involving NMDA receptor activity and its downstream signaling cascade ERK1/2. The activation of GPR81 by lactate also inhibits the NLRP3 inflammasome complex by activating β-Arrestin 2. Finally, physical exercise has a hormetic effect leading to the activation of cellular protective systems, such as the transcription factor Nrf2, resulting in the expression of antioxidant proteins. Abbreviations: 4EBP: initiation factor 4E-binding protein; Akt: protein kinase B; Arc: cytoskeleton associated protein; ARE: antioxidant response elements; ATP: adenosine triphosphate; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; Ca^{2+}: calcium; CaMKII: calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; *c-Fos*: fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit; CREB: cAMP response element-binding protein; P-CREB: phosphor-CREB; DAG: diacylglycerol; ERK 1/2: extracellular-signal-regulated kinase 1/2; Fndc5: fibronectin type III domain-containing 5; GPR81/HCAR1: G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1; IGF-1: insulin-like growth factor-1; IGF-1R: insulin-like growth factor-1 receptor; IP3: inositol trisphosphate 3; Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1; LDH1: lactate dehydrogenase 1; MCT: monocarboxylate transporter; mTOR: mechanistic target of rapamycin; NAD^+: nicotinamide adenine dinucleotide; NADH: nicotinamide adenine dinucleotide reduced; Nrf2: nuclear factor erythroid-derived related factor-2; NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain-containing-3; NMDAR: N-methyl D-aspartate receptor; p70S6K: 70-kDa ribosomal protein S6 kinase; PGC-1α: proliferator-activated receptoFndc5r gamma coactivator-1α; PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; PIP2: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PKA: protein kinase A; PKC: protein kinase C; PLC: phospholipase C; Shc: Src-homologous and collagen-like protein; Sirt-1: sirtuin 1; TrkB: tropomyosin receptor kinase-B; VEGF: vascular endothelial growth factor; *Zif268*: zinc-finger-containing transcription factor 268; ?: receptor not characterized.

IGF-1 is a polypeptide hormone, secreted both centrally and peripherally, that may cross the BBB, and its release can be stimulated by a growth hormone or occur independently [131–133]. IGF-1 is implicated in neuronal growth, development metabolism and neuroplasticity [134], and physical exercise was shown to increase its levels in the circulation and in the CNS [135,136]. IGF-1 produced by physical exercise appears to play an important role in the upregulation of hippocampal BDNF expression given that neutralizing IGF-1 antibodies blocks the exercise-mediated increase in BDNF mRNA and protein levels [137]. Conversely, an increase in BDNF mRNA and protein levels can be seen as a result of IGF-1 binding to its receptor IGF-1R, with the consequent activation of the PI3K/Akt signaling pathway and inhibition of the enzyme GSK-3β [138]. Since the BDNF receptor TrkB appears to share downstream signaling cascades with IGF-1R in excitatory neurons, it is possible that IGF-1 also activates both the IP3/CaMKII and the Ras/ERK pathways [137,139,140]. These pathways may be responsible, at least in part, for the exercise-induced antidepressant and pro-neurogenic effects of IGF-1. In agreement, injection of IGF-1 was shown to have an antidepressant effect in rats subjected to chronic unpredictable mild stress (CUMS), through the activation of the PI3K/Akt pathway [141]. Other studies have shown that aerobic exercise and resistance training attenuated CUMS-induced depressive behavior in rats, an effect that was accompanied by an increase in IGF-1 protein content [133]. It is worth noting that in the same study, aerobic exercise promoted the expression of BDNF, mTOR, TrkB, synapsin, synaptophysin, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII)β and dopamine receptor D5 (DRD5) mRNAs, while also increasing the protein content of PGC-1α, estrogen-related receptor (ERR) β and FNDC5. On the other hand, resistance training increased the levels of mTOR, Akt, synapsin and synaptophysin mRNAs, while also enhancing the protein content of IGF-1R and p-Akt [133].

Another growth factor that may play a role in the effects of physical exercise is VEGF, which is known as an angiogenic factor that promotes the formation of blood vessels and increases blood flow in both the periphery and the CNS [142,143]. Of note, an increase in CNS vascularization has been related to improvements in cognition [144], as well as dendritic and synaptic plasticity [145]. VEGF may also contribute to the antidepressant-like

effects of physical exercise by acting in various areas of the brain (hippocampal dentate gyrus, medial prefrontal cortex and Purkinje cells of the cerebellum) [146] through the activation of VEGF receptor FLK1 [147]. Furthermore, increased levels of VEGF in the hippocampus may be associated with the activation of HCAR1 (previously known as GPR81) by lactate released during physical exercise. In turn, the activation of this receptor by lactate induces a downstream pathway, involving PI3K/Akt and extracellular-signal-regulated kinase (ERK1/2) and resulting in increased expression and secretion of VEGF [148,149].

Of special interest is the ability of lactate to elicit neurogenic and antidepressant effects, and these effects are proposed to be dependent on the conversion of lactate to pyruvate by lactate dehydrogenase with the concomitant reduction of NAD+ to NADH [71]. The increase in intracellular levels of NADH may modulate the redox state of neurons and potentiate NMDA receptor-mediated signaling [74]. Indeed, lactate was shown to stimulate the expression of synaptic-plasticity-related genes such as *Arc*, *c-fos* and *Zif268* through a mechanism involving NMDA receptor activity and its downstream signaling targets ERK1/2 [74]. Moreover, lactate also causes the addition of a lactyl group to lysine amino acid residues located in the tails of histone proteins (i.e., histone lactylation), which in turn causes the stimulation of anti-inflammatory-related genes in microglia [150]. The inhibition of the NLRP3 inflammasome complex by lactate [151] may also play a role in the antidepressant-like effect of lactate since this inflammasome has been widely recognized as being crucial for the development of depressive symptoms under inflammatory conditions [152]. The inhibition of the NLRP3 inflammasome complex by lactate can be mediated by the activation of HCAR1 (GPR81) via a mechanism involving the intracellular adaptor protein β-Arrestin 2, and by attenuating NF-kB activity, thus reducing inflammation [153,154].

The muscle also releases adiponectin during physical exercise [155,156]. Although some studies have concluded that adiponectin may not reach the brain [157,158], others have indicated that it may cross the BBB and once in the brain may exert pro-neurogenic effects in the hippocampus [156]. Of note, voluntary wheel running attenuated corticosterone-suppressed neurogenesis, enhanced plasmatic and hippocampus levels of adiponectin, and improved dendritic plasticity in the hippocampus. However, this protocol of physical exercise only reduced depression-like behaviors in wild-type mice but not in adiponectin-knockout mice [159]. Similarly, another study showed that the antidepressant and neurogenic effects of running were diminished in adiponectin-knockout mice, suggesting that adiponectin plays an important role in mediating the antidepressant and pro-neurogenic effects of physical exercise [156]. Of note, both studies suggest that the hippocampal effects of adiponectin are mediated by AMPK [156,159]. Furthermore, the adiponectin receptor agonist (AdipoRon) has also been shown to rescue cognitive function and hippocampal neurogenesis, mimicking the effects of physical exercise [160]. Other studies have shown that intracerebroventricular administration of adiponectin facilitates LTP [161]. In agreement, treatment of hippocampal slices with adiponectin resulted in increased AMPA and NMDA receptor surface expression, thus facilitating LTP [162] through enhanced NMDA-receptor function via the PI3K/Akt pathway [163]. Moreover, adiponectin is also thought to possess anti-inflammatory properties in the brain [164]. Finally, mitochondrial biogenesis can also be upregulated by adiponectin in muscle cells through activation of adiponectin receptor 1, culminating in the stimulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase β (CaMKKβ), AMPK and SIRT1 and resulting in PGC-1α expression [165,166].

Physical exercise is also known to have a hormetic effect as it leads to the release of stress-induced factors and the consequent activation of cellular protective systems that induce redox-sensitive signaling pathways as an adaptive response to stress [167]. This mechanism is partially mediated by an increase in reactive oxygen species (ROS), which leads to the translocation of the transcription factor Nrf2 to the nucleus, resulting in the expression of antioxidant proteins [168,169]. Nuclear translocation of Nrf2 is also dependent on either PI3K/Akt induced by growth factors or an increase in the AMP/ATP ratio, which results in kinase activation (including CaMKII and AMPK) [170,171].

Physical exercise has also been investigated in the context of peripheral and central inflammation since it has the ability to regulate the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines [172]. In mice submitted to a CUMS model of depression, 8 weeks of treadmill exercise significantly improves hippocampal function, reducing levels of IL-1β, NF-kB, toll-like receptor 4 (TLR-4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88) and TNF-α and increasing levels of IL-10 and the expression of miR-223 in this structure [173]. Physical exercise also ameliorated depressive-like behaviors in ovariectomized mice, an effect that was accompanied by a reduction in the levels of IL-1β, IL-18, NLRP3, cleaved caspase-1 P10 (active caspase-1) and integrin αM (CD11b) in the hippocampus of these mice [174]. In addition, voluntary wheel running attenuated the expression of TLR-4 and Myd88 in the hippocampus of rats submitted to maternal separation [175]. Of note, regulation of pro-inflammatory cytokines in the muscle can occur due to the activation of PGC-1-α and the subsequent inhibition of the NF-KB pathway [176]. On the other hand, voluntary wheel running decreased serum levels of IL-6 and increased the levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF) both in the serum and the hippocampus of rats subjected to forced swimming [177]. The modulation of MIF by physical exercise seems to be involved in its antidepressant effect since MIF regulates the expression of pro-neurogenic genes (including tryptophan hydroxylase 2 (*Tph2*) and *bdnf*) through the activation of MIF receptor CD74 and the downstream ERK1/2 pathway [178].

It is important to note that IL-6 can be released by muscle cells independently of NF-κB activation, indicating that IL-6 is primarily associated with metabolic processes and in this case can be considered a myokine [100]. Moreover, IL-6 can promote an increase in anti-inflammatory cytokines, such as IL-1 receptor antagonist (IL-1ra; which in turn inhibits IL-1β signal transduction) and IL-10 (which inhibits synthesis of TNF-α) [179]. The production of IL-6 in myocytes is mediated by both the Ca^{2+}–NFAT (nuclear factor of activated T cells) and p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathways [180]. Furthermore, it has been reported that IL-6 regulates adult neural stem cell numbers in mice [181], and IL-6-knockout adult mice exhibited reduced neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus and the subventricular zone [182].

Physical exercise has also an impact on the kynurenine pathway, increasing the expression of the enzyme kynurenine aminotransferase (KAT) on skeletal muscle through activation of the PGC-1α1-PPARα/δ-KAT pathway, thus promoting the peripheral conversion of KYN to KYNA, a metabolite that activates GPR35 and is unable to cross the BBB [183,184]. Reducing the peripheral levels of circulating KYN is important in preventing it from reaching the brain and decreasing the production of KYN-mediated neurotoxic and inflammatory metabolites in the brain, which could contribute to the development of depressive symptoms [184,185].

Several lines of evidence have indicated that physical exercise is also able to activate the endocannabinoid system [186]. This system includes the endogenous endocannabinoid araquidoniletanolamide (anandamide; AEA), which is a fatty acid that can act as an atypical neurotransmitter, released on demand postsynaptically following excitatory neurotransmission. AEA activates the cannabinoid CB1 and CB2 receptors [187]. 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) is another well-characterized endocannabinoid that is a key regulator of neurotransmitter release. Both AEA and 2-AG can be released by neurons both centrally and peripherally in an activity-dependent manner, thus contributing to the modulation of synaptic activity and plasticity by physical exercise [188]. Moreover, aerobic exercise increased AEA levels and elevated brain hippocampal endocannabinoid CB1 receptor density in rats [189]. Further reinforcing the role of the endocannabinoid system in MDD, overexpression of CB2R was shown to decrease depressive-like behavior, whereas CB1R deficiency was associated with depressive-like behavior in rodents. In addition, in streptozotocin-diabetic rats, AEA administration improved depressive-like behavior, an effect reversed by the CB1 antagonist AM251, suggesting that the antidepressant effect of AEA is mediated, at least partially, by CB1 receptor activation. Accordingly, individuals with depression presented lower serum levels of AEA and 2-AG [190]. Moreover, a meta-analysis observed

that 14 out of the 17 studies evaluated detected an increase in endocannabinoids following acute exercise [191].

4. Physical Exercise and Gut Microbiota

In addition to its well-recognized importance for brain function, emerging evidence has also suggested that physical exercise also has the ability to modulate gut microbiota composition, therefore improving the gut–brain crosstalk [192]. Although the exact mechanisms by which physical exercise modulates the gut microbiota are not fully understood, there is a wide range of evidence indicating that this can modulate the production of SCFAs [193]. In turn, SCFA upregulation can directly improve intestinal health, while also positively impacting brain function [40,194].

Of note, among SCFAs, butyrate appears to be particularly affected by physical exercise [195–197]. Matsumoto et al. [196] observed higher concentrations of butyrate following 5 weeks of voluntary wheel running in rats and when compared with sedentary controls. Similarly, a study by Estaki et al. [198] showed increased total SCFA production in C57BL/6 mice subjected to 6 weeks of voluntary wheel running. FMT from C57BL/6J mice exposed to exercise was also shown to increase total SCFA concentration in the feces of sedentary mice subjected to a high-fat and high-cholesterol diet when compared with animals that received FMT from sedentary animals [199]. In humans, physical exercise seems to have the same efficacy in enhancing SCFAs, since 6 weeks of physical exercise was shown to increase fecal concentrations of SCFAs in lean subjects [200]. Moreover, higher fecal levels of SCFAs have also been observed in athletes [201].

Butyrate is well known to inhibit histone deacetylase (HDAC) [202]. Histone acetylation is an epigenetic modification associated with the relaxation of chromatin, which in turn can enable the activation of gene transcription [203]. On the other hand, histone deacetylases are enzymes that can remove histone acetyl-groups, allowing the DNA to wrap histones more tightly, repressing transcription [202]. Butyrate has been shown to regulate gene expression by inhibiting HDACs, which can result, for example, in the modulation of the expression of tight junction proteins (e.g., zonulin, occludin and claudin) [194]. Butyrate also contributes to the strength and functioning of the intestinal barrier through the assembly of tight junctions by activating AMPK [204]. Low levels of butyrate in feces are associated with inflammatory disorders of the gut mucosa [205]. It is important to highlight that regulation of tight junction proteins in the gut is crucial for the maintenance of epithelial integrity, avoiding the translocation of pro-inflammatory endotoxins, particularly LPS, into circulation. Therefore, exercise-induced increases in gut levels of butyrate may improve the integrity of the intestinal barrier [206]. In line with this notion, trained athletes were reported to have lower circulating LPS levels when compared to sedentary individuals [207].

In addition to its beneficial effects on gut function, butyrate may also exert neuroprotective effects, at least partially by preventing pro-inflammatory molecules from reaching the CNS [208]. Within this scenario, it has been shown that butyrate can influence the levels of neurotrophic factors in the brain. For example, butyrate was shown to reverse the reduction in BDNF, NGF and GDNF levels in the hippocampus and frontal cortex of rats subjected to a model of bipolar disorder [62] and to improve cognitive decline, loss of neuronal spines and the reduction in BDNF induced by the NMDA receptor agonist quinolinic acid both in vitro and in vivo [209]. In agreement, butyrate has been shown to exert antidepressant-like effects in mice by leading to an increase in the levels of BDNF in the frontal cortex [66].

Concerning the effects of physical exercise on the composition of the gut microbiota, several studies have consistently shown that exercise can improve microbial diversity [210,211]. In animals, voluntary wheel running has been shown to positively modulate Bacteroidales S24-7 (Muribaculaceae), Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae [195] and the Clostridiales order [196], all of which appear to be related to butyrate production. A similar study conducted by Kang et al. [212] showed reductions in Bac-

teroidetes and Tenericutes phyla and an increase in the Firmicutes phylum. Likewise, a study by Campbell et al. [213] observed enrichment in *Faecalibacterium prausnitzi*, *Clostridium* spp., and *Allobaculum* spp. in mice exposed to voluntary wheel running. Considering that *F. prausnitzi* is associated with butyrate production and intestinal protection, this alteration promoted by physical exercise may be beneficial to both gut and brain functions [213]. Another study showed increased levels of the Bacteroidetes phylum in the distal gut (cecum, colon) and feces [214] of rodents exposed to a treadmill exercise protocol. Of note, the increase in *Bacteroides* spp., members of the phylum Bacteroidetes, is also associated with the production of acetate and propionate [215]. Another interesting finding is that reduced levels of *A. muciniphila* are associated with depressive- and anxiety-like behaviors in animals [216,217]. Conversely, its administration in a probiotic form improves depressive- and anxiety-like behaviors [26,216,218]. Furthermore, in obese mice subjected to a high-fat diet, normalization of *A. municiphila* levels by probiotic treatment resulted in increased levels of intestinal endocannabinoids, which in turn can control inflammation, the gut barrier and gut peptide secretion [219]. In addition, *A. municiphila* is also capable of producing both propionate and acetate [220,221].

In humans, the effect of physical exercise on microbiota composition has also been reported. Women with an active lifestyle have a higher abundance of health-promoting bacterial species such as *F. prausnitzii*, *Roseburia hominis* and *A. muciniphila* when compared with sedentary women [222]. In a different study, a higher proportion of the genus *Akkermansia* was seen in male elite professional rugby athletes and subjects with low body mass index (BMI) when compared with individuals with high BMI [223]. In agreement with these findings, sedentary overweight women showed an increase in *Akkermansia* genus and a decrease in Proteobacteria phylum [224] after six weeks of an endurance exercise intervention. The Prevotellaceae family, the *Prevotella* genus and *A. muciniphila* were also positively correlated with maximal endurance and resistance exercise capacities [225]. On the other hand, reduced levels of *A. muciniphila* may be associated with depression [226] and bipolar disorder [227].

In addition to increasing the taxa of beneficial bacteria, physical exercise may also decrease the levels of some pathogenic bacteria. For example, in a study conducted in Japan with 33 elderly individuals, it was reported that a 5-week endurance exercise program reduced the abundance of *Clostridium difficile* [228], a main cause of infectious diarrhea due to the production of toxins in the host intestine [229].

Gut dysbiosis, which occurs due to a reduction in SCFA-producing bacteria, has been shown to impair muscle strength. Moreover, gut inflammation may trigger skeletal muscle atrophy due to enhanced expression of specific genes that induce muscle atrophy [230,231]. Further reinforcing the role of the gut microbiota in muscle function, a study by Cani et al. [232] reported that probiotic supplementation decreased circulating LPS and inflammation and caused a consequent increase in muscle mass in obese mice. Moreover, a relationship between age-related muscle mass wasting and fecal microbiota composition was observed in a rat model of sarcopenia, with a reduction in anti-inflammatory and pro-anabolic taxa, such as *Clostridium* XIVa cluster, *Butyricicoccus*, *Sutterella*, *Coprococcus* and *Faecalibacterium*, and genes involved in nutrient biosynthesis and catabolism [233].

The gut–muscle axis also involves the induction of AMPK phosphorylation in myotubes and skeletal muscles by SCFAs, due to their ability to increase AMP concentration and the AMP/ATP ratio [234]. Phosphorylation of AMPK results in the activation of downstream targets such as PGC-1α and p38MAPK, which in turn can promote mitochondrial biosynthesis, fatty acid oxidation and a reduction in fat accumulation in muscle [235]. Moreover, gut SCFAs can activate GPR43 in muscle cells and promote the transcription of muscle fiber genes through CaMK activation, resulting in HDAC inhibition and myocyte enhancer factor 2 (MEF2) transcriptional activation [236,237]. In addition, SCFAs also activate GPR43 and GPR41 in skeletal muscle, promoting the release of IGF-1, which activates the PI3K/Akt/mTOR pathway, thus stimulating protein synthesis [238].

Subjects with high levels of cardiorespiratory fitness seem to have an increase in Clostridiales, Roseburia, Lachnospiraceae and Erysipelotrichaceae, which appear to be able to stimulate butyrate production [198]. In obese humans, an eight-week exercise protocol was shown to increase the abundance of *Ruminococcus gauvreauii*, *Lachnospiraceae* FCS020 group and *Anaerostipes* [239]. It is worth noting that *R. gauvreauii* and *Anaerostipes* are capable of producing acetate and butyrate, respectively [240,241]. Another study evaluated the microbiota of amateur half-marathon runners and showed a significant increase in the Coriobacteriaceae and Succinivibrionaceae families [242]. Similarly, in an elegant study conducted by Scheiman and collaborators [243], an increase in the levels of the *Veillonella* genus was seen in post-race samples from marathon runners. Subsequently, a strain of *Veillonella atypica*, isolated from stool samples of these marathoners, was inoculated into CL57BL/6 mice, resulting in an increase in exhaustive treadmill run time. These results were attributed to the ability of *Veilonella* to generate propionate from lactate that enters the gut after being produced by muscle during exercise. Propionate, in turn, can serve as an energy source, thus improving exercise capacity [243].

It is important to note that physical exercise can increase the abundance of lactic acid bacteria, such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* [211]. These bacteria may produce lactate through the fermentation of non-digestible carbohydrates, and subsequently, such lactate can be used for the production of butyrate and propionate by bacteria capable of utilizing lactate [244]. Of note, lactate can also affect the proliferation of intestinal stem cells in newborn mice and prevent injury from radiation and chemotherapy through activation of GPR81 and its downstream pathway, as well as Wnt3 signaling, which plays an important role in the maintenance of stem cell niches and their self-renewal [245]. The activation of GPR81 in the gut also regulates the inflammatory immune response through the inhibition of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-12p40, TNF-α and IL-1β and the increase in anti-inflammatory cytokine IL-10, thus maintaining gut homeostasis [246]. Notably, exercise-induced changes in the microbiota appear to be transmitted through the FMT. Sedentary C57BL/6J mice that received FMT from their exercised counterparts showed elevated GPR109A and decreased GPR43 and TNF-α in the hippocampus, as well as increased GPR109A and GPR41 expression in proximal colon tissue [199]. The same study also showed an improved insulin signaling pathway (IRS2/PI3K/Akt), increased BDNF, PSD95, and synaptophysin levels and decreased HDAC2 and HDAC3 protein expression in the hippocampus of sedentary mice that received FMT from exercised mice [199].

Another mechanism by which physical exercise may influence microbiota composition and, consequently, brain function is through the production of irisin. This protein was shown to reduce the degree of inflammation in a model of ulcerative colitis in mice, an effect associated with altered microbiota composition. In mice subjected to colitis, the relative abundances of Lactobacillaceae, o-Rhodospirillales and Staphylococcaceae were increased, whereas irisin treatment reverted these alterations [247]. Irisin can also prevent myocardial ischemia–reperfusion (I/R)-induced gut dysbiosis, reducing the abundance of Actinobacteriota and increasing the abundance of Firmicutes. In addition, irisin was shown to maintain intestinal barrier integrity, reduce metabolic endotoxemia through inhibition of LPS translocation from the intestine to the systemic circulation and inhibit the expression of the pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6 and TNF-α [248]. Interestingly, administration of *Lactobacillus plantarum* significantly upregulated the expression of irisin in skeletal muscle in mice [249]. Another study showed increased depressive- and anxiety-like behaviors in control and CUMS Fndc5/irisin-knockout mice when compared with their wild-type controls. Furthermore, Fndc5/irisin-knockout mice also showed altered diversity and richness of their gut microbiota, with a decrease in Firmicutes and an increase in Bacteroidetes, as well as a reduction in the relative abundance of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* [250]. These findings establish a relationship between irisin produced by muscle during physical exercise, the gut microbiota and mood regulation.

Physical exercise also seems to positively influence the production of the amino acids Trp, phenylalanine, and tyrosine by the gut microbiota, as seen in the feces of half-marathon

runners [242] and male endurance cross-country athletes [251]. Fecal Trp levels have also been shown to be negatively correlated with *E. coli* levels and positively correlated with the *Romboutsia* genus, while also being affected by the relative abundance of *Romboutsia*, *Ruminococcocaceae* UCG-005, *Blautia*, *Ruminiclostridium* 9 and *Clostridium phoceensis* belonging to the Clostridia class [251], which are known to be able to synthesize Trp [252]. Of note, a reduction in serum Trp levels was found in subjects submitted to a cycling test [253], while decreased levels of serum Trp and increased levels of KYNA (and a consequent increase in the KYN/Trp ratio) were also reported after a single session of endurance exercise [254]. It could be hypothesized that this decrease in serum Trp is related to its uptake by the CNS, where it may be used for serotonin production [253]. Importantly, KYNA can also protect the intestinal mucosa from the formation of toxin-induced ulcers [255] and reduce inflammation triggered by LPS [256]. The activation of GPR35 receptors by KYNA may be responsible for its anti-inflammatory activity since these receptors are highly expressed in immune and epithelial cells in the gut and are associated with attenuation of the inflammatory response [184,257–259].

The role of extracellular vesicles (EVs) derived from the gut microbiota in the maintenance of gut immune homeostasis has also been investigated. For example, *A. muciniphila*-derived EVs ameliorated the production of the pro-inflammatory cytokine IL-6 induced by *Escherichia coli* EVs in colon epithelial cells. This study also reported that oral application of *A. muciniphila* EVs protected against dextran sulfate sodium-induced inflammatory bowel disease phenotypes [260]. More recently it has been suggested that EVs play a crucial role in the beneficial effects of physical exercise due to their miRNA content, which includes miR-21, miR-146, miR-486, miR-148a-3p, miR-223-3p, miR-142-3p and miR-191a-5p [261]. Indeed, physical exercise has been shown to induce miRNA signatures in circulating EVs related to Nrf2 signaling. In this regard, it has been suggested that miR-340-5p may enhance Nrf2 protein expression in mouse skeletal muscles following aerobic exercise [262,263].

Modulation of inflammatory states by physical exercise plays an important role in gut microbiota and health, since an increase in anti-inflammatory cytokines and anti-apoptotic proteins in gut lymphocytes and a reduction in pro-inflammatory cytokines due to physical exercise may lead to a reduction in gut inflammation [264–267]. Indeed, voluntary wheel running was shown to have an immune-regulatory impact by reducing *Turicibacter* species in feces and caecum in rodents [195]. In agreement, sedentary subjects submitted to sprint interval or moderate-intensity continuous training showed a reduction in systemic and intestinal levels of the pro-inflammatory markers TNF-α and LPS-binding protein [266]. Furthermore, obese children submitted to a 12-week strength and endurance combined training program showed a significant reduction in the Proteobacteria phylum and Gammaproteobacteria class. Moreover, this training protocol significantly reduced NLRP3 and caspase-1 protein expression in peripheral blood mononuclear cells [268].

The relationship between the endocannabinoid system and the gut–brain axis has also been explored. For example, *A. muciniphila* colonization enhanced intestinal endocannabinoid levels (2-AG, 2-oleoylglycerol, and 2-palmitoylglycerol) and restored gut-barrier dysfunction associated with obesity [219]. A more recent study reported that FMT from mice subjected to unpredictable chronic mild stress resulted in several abnormalities in the recipient mice, including depressive-like behavior, reduced adult neurogenesis, gut microbiota dysbiosis characterized by a decrease in *Lactobacilli* abundance, and impaired activity of the endocannabinoid system in the brain [269]. Of special relevance, microbiome-related production of endocannabinoid metabolites in the gut triggers the activation of vanilloid receptor TRPV1-expressing sensory neurons, causing an increase in dopamine levels (due to downregulation of monoamine oxidase expression) in the striatum (brain region implicated in motivation and movement initiation) during physical exercise. The stimulation of this pathway may improve physical exercise performance. Conversely, microbiota ablation with broad-spectrum antibiotics (or germ-free mice), peripheral endocannabinoid receptor inhibition, ablation of spinal afferent neurons or dopamine blockage was shown to impair physical performance [270]. As such, the maintenance of a microbiome-dependent

gut–brain pathway is essential for increased levels of striatal dopamine, which is known to regulate motivation for engagement in physical exercise [270].

As discussed earlier, muscle contraction can release the myokine IL-6, which in turn, through its anti-inflammatory effects, can contribute to the maintenance of the gut microbiota and homeostasis [100]. The serum IL-6 concentration increases after physical exercise, and IL-6 can then reach the gut, where it leads to the release of GLP-1 through stimulation of intestinal L cells [271]. In turn, GLP-1 enhances insulin secretion peripherally and can enter the CNS, where it may regulate appetite and exert antidepressant effects [271,272].

The combination of physical exercise and nutritional interventions to modulate gut microbiota composition and consequently improve health and performance has provided promising results [273]. For example, the relative abundance of Anaeroplasmaceae, Christensenellaceae and *Oscillospira* in the colon and the diversity of the colon mucosa microbiota were shown to be higher in rats subjected to high-intensity interval training combined with a supplement containing polyphenol-rich extract from olive leaves, bilberry, artichoke, *Chrysanthellum* and black pepper [274]. Another study showed that a 12-week intervention program combining physical activity and n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation through the addition of linseed oil to the diet of rats increased the relative abundance of *Oscillospira* and *Prevotella* in the colon microbiota [275]. In addition, a study designed to investigate the effect of supplementation of red clover (*Trifolium pratense* L., which is rich in isoflavones) on the gut microbiota found that this supplement reduced physical fatigue, possibly by enhancing the genera *Pseudobutyrivibrio*, *Parabacteroide* and *Virgibacillus* and the family Erysipelotrichaceae in female mice [276].

In humans, however, data regarding the effects of nutraceuticals on the gut microbiota composition are scarce. A recent study reported that a 4-week combined treatment of probiotics and vitamin D3 improved physical performance (extended time to exhaustion during exercise) in mixed martial arts athletes, an effect associated with an increase in Bacteroides, Peptostreptococcaceae bacterium, *Roseburia inulinivorans* species and the *Prevotella* genus and a decrease in potentially harmful Lachnospiraceae bacterium. Moreover, the Lactobacillaceae family was augmented despite the decline in bacteria from the phylum Firmicutes [277].

5. Conclusions and Future Directions

A dysfunction of the gut microbiota–brain axis is thought to underlie, at least in part, MDD symptoms. On the other hand, the modulation of the gut microbiota through the practice of regular physical exercise appears to be an effective strategy for maintaining mental health. The evidence reviewed in this article leads to several general conclusions regarding the possible mechanisms by which physical exercise exerts a beneficial effect against the development of depressive symptoms (Figure 3). A key event in this regard is the modulation of the gut microbiota by physical exercise, which can increase the content of SCFAs, especially butyrate, in the gut. The production of myokines, particularly irisin, also appears to be essential for gut function and to prevent depressive behavior. Both SCFAs and myokines are related to growth factor production. In this regard, the neurotrophin BDNF is known to play a key role in neurogenesis and to possess antidepressant effects. In addition, lactate produced by muscle during physical exercise, and also by the gut microbiota, may be associated with neuroplasticity and have antidepressant effects. Furthermore, physical exercise can elicit anti-inflammatory and antioxidant effects both in the periphery and centrally, and such effects can further contribute to its antidepressant effects.

Finally, physical exercise has also been shown to increase the expression of the enzyme KAT, which converts KYN into KYNA. Peripheral KYN catabolism prevents its accumulation in the brain and its consequent neurotoxic effects (due to its metabolism by microglial cells), possibly preventing the development of depressive symptoms. However, it remains to be established whether physical exercise directly impacts Trp metabolism in the gut. Other aspects that deserve further investigation include elucidating the role of physical exercise in the modulation of the endocannabinoid system and how the miRNA content of EVs relates to the gut microbiota and the development of depressive symptoms.

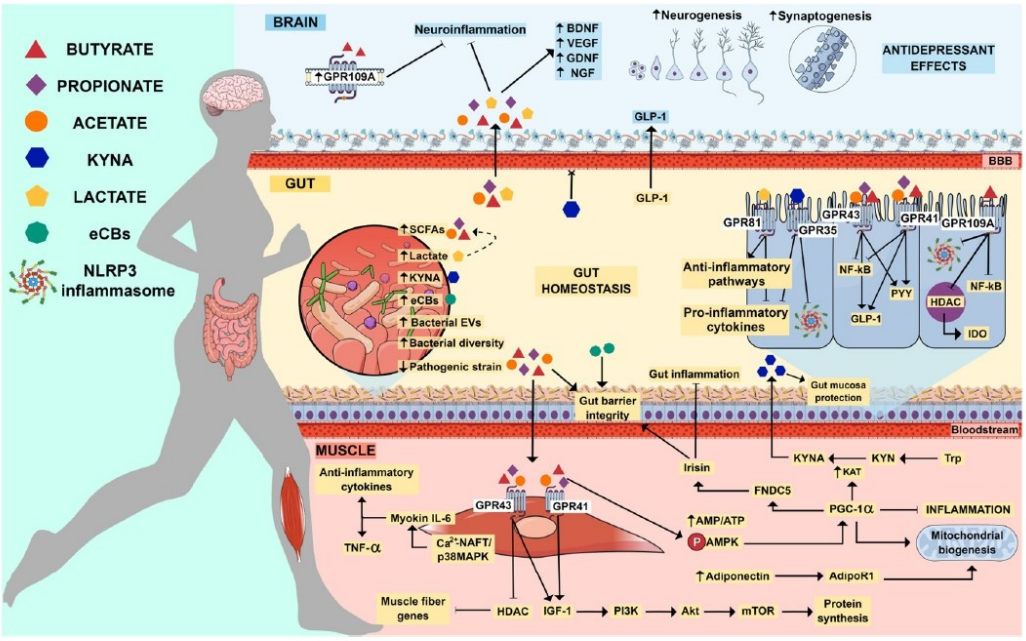


Figure 3. Possible mechanisms underlying the role of physical exercise in the management of MDD. Physical exercise can modulate the gut microbiota by increasing the production of SCFAs, especially butyrate. SCFAs interact with GPRs, which are involved in the production and secretion of GLP-1 and PYY, the stimulation of anti-inflammatory pathways and the inhibition of NLRP3. In particular, butyrate activates GPR109A, which not only inhibits the NLRP3 inflammasome and pro-inflammatory pathways but also inhibits HDACs that regulate gene expression, contributing to the strength and function of the intestinal barrier and to gut homeostasis. The gut microbiota also produces lactate, which can be converted into different SCFAs by several bacterial species. In the muscle, SCFAs are involved in signaling pathways that culminate in protein synthesis, mitochondrial biogenesis, the production of anti-inflammatory cytokines and the regulation of Trp metabolism, increasing the expression of KAT, which increases KYNA production. KYNA is able to protect intestinal mucosa and exerts neuroprotective effects. Modulation of physical exercise in muscle and gut metabolism can affect the brain by inhibiting neuroinflammation, enhancing the production of growth factors and stimulating neurogenesis and synaptogenesis, thus contributing to the antidepressant effects of physical exercise. Abbreviations: AdipoR1: adiponectin receptor 1; Akt: protein kinase B; AMP: adenosine monophosphate; AMPK: adenosine monophosphate-dependent kinase; ATP: adenosine triphosphate; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; Ca^{2+}: calcium; eCBs: endocannabinoids; EVs: extracellular vesicles; FNDC5: fibronectin type III domain-containing 5; GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor; GLP-1: glucagon-like peptide 1; GPR43/41/81;109A: G-protein-coupled receptor 41/43/81;109A; HDAC: histone deacetylase; IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase; IGF-1: insulin-like growth factor-1; KAT: kynurenine aminotransferase; KYN: kynurenine; KYNA: kynurenic acid; mTOR: mechanistic target of rapamycin; NF-kB: nuclear factor kappa B; NGF: nerve growth factor; NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain-containing-3; p38MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase; pAMPK: phosphorylated AMPK; PGC-1α: proliferator-activated receptoFndc5r gamma coactivator-1α; PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; PYY: peptide YY; SCFAs: short-chain fatty acids; TNF-α: tumor necrosis factor α; Trp: tryptophan; VEGF: vascular endothelial growth factor.

The limitations of our review are related to the fact that several factors may influence the diversity and composition of the gut microbiota. Indeed, the effects of exercise on the gut microbiome may be influenced by diet and stress levels, as well as the intensity, frequency and duration of physical exercise. For example, very intense and prolonged physical exercise may actually lead to deleterious effects on the gut microbiota as well as an increase in intestinal permeability [278], and these aspects are outside the scope of the present review. Another point that should be considered is that gut microbiota composition may be influenced by the method of analysis [279]. All these confounding variables may lead to results that are not comparable, and additional studies should be conducted to better characterize the effects of different protocols of physical exercise on the gut microbiota and its consequences on brain health. Future studies should also investigate the influence of supplementation with nutraceuticals on physical exercise performance, gut microbiota and mood modulation. One promising possibility is that additive or synergistic effects in physical performance and brain health may be afforded by the combination of physical exercise and antioxidant/anti-inflammatory dietary interventions.

Author Contributions: P.B.d.S., L.d.A.B. and L.C.d.J.: conceptualization and writing of original manuscript draft. A.P.V.: conceptualization and figure confection; J.G.-M.: conceptualization, review and editing of the final manuscript draft. A.L.S.R.: conceptualization, supervision, review and editing of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors acknowledge funding from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; #312215/2021-5), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação de Santa Catarina (FAPESC, Brazil). J.G.M. acknowledges funding from the University of Victoria (UVic, Victoria, BC, Canada)—São Paulo Research Foundation (FAPESP, São Paulo, SP, Brazil) SPRINT partnership (UVic-FAPESP SPRINT 1/2018). A.L.S.R. is a CNPq Research Fellow.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Marx, W.; Penninx, B.W.J.H.; Solmi, M.; Furukawa, T.A.; Firth, J.; Carvalho, A.F.; Berk, M. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2023**, *9*, 44. [CrossRef]
2. Cai, H.; Xie, X.M.; Zhang, Q.; Cui, X.; Lin, J.X.; Sim, K.; Ungvari, G.S.; Zhang, L.; Xiang, Y.T. Prevalence of Suicidality in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Front. Psychiatry* **2021**, *12*, 690130. [CrossRef]
3. Penninx, B.W.; Milaneschi, Y.; Lamers, F.; Vogelzangs, N. Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med.* **2013**, *11*, 129. [CrossRef] [PubMed]
4. Campbell, D.; Green, M.J.; Davies, N.; Demou, E.; Howe, L.D.; Harrison, S.; Smith, D.J.; Howard, D.M.; McIntosh, A.M.; Munafò, M.; et al. Effects of depression on employment and social outcomes: A Mendelian randomisation study. *J. Epidemiol. Community Health* **2022**, *76*, 563–571. [CrossRef]
5. Fries, G.R.; Saldana, V.A.; Finnstein, J.; Rein, T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Mol. Psychiatry* **2023**, *28*, 284–297. [CrossRef] [PubMed]
6. Godoy, L.D.; Rossignoli, M.T.; Delfino-Pereira, P.; Garcia-Cairasco, N.; de Lima Umeoka, E.H. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front. Behav. Neurosci.* **2018**, *12*, 127. [CrossRef] [PubMed]
7. McEwen, B.S.; Akil, H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J. Neurosci.* **2020**, *40*, 12–21. [CrossRef]
8. de Punder, K.; Pruimboom, L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol.* **2015**, *6*, 223. [CrossRef]
9. Osimo, E.F.; Pillinger, T.; Rodriguez, I.M.; Khandaker, G.M.; Pariante, C.M.; Howes, O.D. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *87*, 901–909. [CrossRef]
10. Yin, R.; Zhang, K.; Li, Y.; Tang, Z.; Zheng, R.; Ma, Y.; Chen, Z.; Lei, N.; Xiong, L.; Guo, P.; et al. Lipopolysaccharide-induced depression-like model in mice: Meta-analysis and systematic evaluation. *Front. Immunol.* **2023**, *14*, 1181973. [CrossRef]

11. Troubat, R.; Barone, P.; Leman, S.; Desmidt, T.; Cressant, A.; Atanasova, B.; Brizard, B.; El Hage, W.; Surget, A.; Belzung, C.; et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur. J. Neurosci.* **2021**, *53*, 151–171. [CrossRef] [PubMed]
12. Holmes, S.E.; Hinz, R.; Conen, S.; Gregory, C.J.; Matthews, J.C.; Anton-Rodriguez, J.M.; Gerhard, A.; Talbot, P.S. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. *Biol. Psychiatry* **2018**, *83*, 61–69. [CrossRef] [PubMed]
13. Richards, E.M.; Zanotti-Fregonara, P.; Fujita, M.; Newman, L.; Farmer, C.; Ballard, E.D.; Machado-Vieira, R.; Yuan, P.; Niciu, M.J.; Lyoo, C.H.; et al. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Res.* **2018**, *8*, 57. [CrossRef] [PubMed]
14. O'Connor, J.C.; Lawson, M.A.; André, C.; Moreau, M.; Lestage, J.; Castanon, N.; Kelley, K.W.; Dantzer, R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol. Psychiatry* **2009**, *14*, 511–522. [CrossRef] [PubMed]
15. Badawy, A.A. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int. J. Tryptophan Res.* **2017**, *10*, 1178646917691938. [CrossRef]
16. Liang, S.; Zhao, L.; Ni, P.; Wang, Q.; Guo, W.; Xu, Y.; Cai, J.; Tao, S.; Li, X.; Deng, W.; et al. Frontostriatal circuitry and the tryptophan kynurenine pathway in major psychiatric disorders. *Psychopharmacology* **2023**. [CrossRef]
17. Chen, X.; Beltran, D.J.; Tsygankova, V.D.; Woolwine, B.J.; Patel, T.; Baer, W.; Felger, J.C.; Miller, A.H.; Haroon, E. Kynurenines increase MRS metabolites in basal ganglia and decrease resting-state connectivity in frontostriatal reward circuitry in depression. *Transl. Psychiatry* **2021**, *11*, 456. [CrossRef]
18. Liang, S.; Wu, X.; Jin, F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front. Integr. Neurosci.* **2018**, *12*, 33. [CrossRef]
19. Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* **2016**, *164*, 337–340. [CrossRef]
20. Fülling, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus. . .. *Neuron* **2019**, *101*, 998–1002. [CrossRef]
21. Morais, L.H.; Schreiber, H.L.; Mazmanian, S.K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 241–255. [CrossRef]
22. Singh, R.K.; Chang, H.W.; Yan, D.; Lee, K.M.; Ucmak, D.; Wong, K.; Abrouk, M.; Farahnik, B.; Nakamura, M.; Zhu, T.H.; et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* **2017**, *15*, 73. [CrossRef]
23. Sanada, K.; Nakajima, S.; Kurokawa, S.; Barceló-Soler, A.; Ikuse, D.; Hirata, A.; Yoshizawa, A.; Tomizawa, Y.; Salas-Valero, M.; Noda, Y.; et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **2020**, *266*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
24. Yang, J.; Zheng, P.; Li, Y.; Wu, J.; Tan, X.; Zhou, J.; Sun, Z.; Chen, X.; Zhang, G.; Zhang, H.; et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba8555. [CrossRef] [PubMed]
25. Tian, P.; Zou, R.; Song, L.; Zhang, X.; Jiang, B.; Wang, G.; Lee, Y.K.; Zhao, J.; Zhang, H.; Chen, W. Ingestion of Bifidobacterium longum subspecies infantis strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota. *Food Funct.* **2019**, *10*, 7588–7598. [CrossRef] [PubMed]
26. Ding, Y.; Bu, F.; Chen, T.; Shi, G.; Yuan, X.; Feng, Z.; Duan, Z.; Wang, R.; Zhang, S.; Wang, Q.; et al. A next-generation probiotic: Akkermansia muciniphila ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, *105*, 8411–8426. [CrossRef] [PubMed]
27. Han, Y.; Wang, B.; Gao, H.; He, C.; Hua, R.; Liang, C.; Zhang, S.; Wang, Y.; Xin, S.; Xu, J. Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. *J. Inflamm. Res.* **2022**, *15*, 6213–6230. [CrossRef] [PubMed]
28. Aubé, A.C.; Blottière, H.M.; Scarpignato, C.; Cherbut, C.; Rozé, C.; Galmiche, J.P. Inhibition of acetylcholine induced intestinal motility by interleukin 1 beta in the rat. *Gut* **1996**, *39*, 470–474. [CrossRef] [PubMed]
29. Godinho-Silva, C.; Cardoso, F.; Veiga-Fernandes, H. Neuro-Immune Cell Units: A New Paradigm in Physiology. *Annu. Rev. Immunol.* **2019**, *37*, 19–46. [CrossRef] [PubMed]
30. Somasundaram, K.; Ganguly, A.K. The effect of subdiaphragmatic vagotomy on the gastric mucus barrier in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1987**, *14*, 735–741. [CrossRef]
31. Müller, P.; Duderstadt, Y.; Lessmann, V.; Müller, N.G. Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity? *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1136. [CrossRef] [PubMed]
32. Wang, S.; Ishima, T.; Zhang, J.; Qu, Y.; Chang, L.; Pu, Y.; Fujita, Y.; Tan, Y.; Wang, X.; Hashimoto, K. Ingestion of Lactobacillus intestinalis and Lactobacillus reuteri causes depression- and anhedonia-like phenotypes in antibiotic-treated mice via the vagus nerve. *J. Neuroinflamm.* **2020**, *17*, 241. [CrossRef]
33. Wang, S.; Ishima, T.; Qu, Y.; Shan, J.; Chang, L.; Wei, Y.; Zhang, J.; Pu, Y.; Fujita, Y.; Tan, Y.; et al. Ingestion of Faecalibaculum rodentium causes depression-like phenotypes in resilient Ephx2 knock-out mice: A role of brain-gut-microbiota axis via the subdiaphragmatic vagus nerve. *J. Affect. Disord.* **2021**, *292*, 565–573. [CrossRef]
34. Konsman, J.P.; Luheshi, G.N.; Bluthé, R.M.; Dantzer, R. The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. *Eur. J. Neurosci.* **2000**, *12*, 4434–4446. [CrossRef] [PubMed]

35. Zhang, J.; Ma, L.; Chang, L.; Pu, Y.; Qu, Y.; Hashimoto, K. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Transl. Psychiatry* **2020**, *10*, 186. [CrossRef] [PubMed]
36. Agus, A.; Clément, K.; Sokol, H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut* **2021**, *70*, 1174–1182. [CrossRef] [PubMed]
37. Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* **2019**, *7*, 14. [CrossRef]
38. Miller, T.L.; Wolin, M.J. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Appl. Environ. Microbiol.* **1996**, *62*, 1589–1592. [CrossRef]
39. Morrison, D.J.; Preston, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* **2016**, *7*, 189–200. [CrossRef]
40. Dalile, B.; Van Oudenhove, L.; Vervliet, B.; Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *16*, 461–478. [CrossRef]
41. Erny, D.; Hrabě de Angelis, A.L.; Jaitin, D.; Wieghofer, P.; Staszewski, O.; David, E.; Keren-Shaul, H.; Mahlakoiv, T.; Jakobshagen, K.; Buch, T.; et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* **2015**, *18*, 965–977. [CrossRef]
42. De Vadder, F.; Kovatcheva-Datchary, P.; Goncalves, D.; Vinera, J.; Zitoun, C.; Duchampt, A.; Bäckhed, F.; Mithieux, G. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* **2014**, *156*, 84–96. [CrossRef]
43. Brown, A.J.; Goldsworthy, S.M.; Barnes, A.A.; Eilert, M.M.; Tcheang, L.; Daniels, D.; Muir, A.I.; Wigglesworth, M.J.; Kinghorn, I.; Fraser, N.J.; et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11312–11319. [CrossRef]
44. Kimura, I.; Ozawa, K.; Inoue, D.; Imamura, T.; Kimura, K.; Maeda, T.; Terasawa, K.; Kashihara, D.; Hirano, K.; Tani, T.; et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1829. [CrossRef] [PubMed]
45. Liu, H.; Wang, J.; He, T.; Becker, S.; Zhang, G.; Li, D.; Ma, X. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv. Nutr.* **2018**, *9*, 21–29. [CrossRef] [PubMed]
46. Maslowski, K.M.; Vieira, A.T.; Ng, A.; Kranich, J.; Sierro, F.; Yu, D.; Schilter, H.C.; Rolph, M.S.; Mackay, F.; Artis, D.; et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* **2009**, *461*, 1282–1286. [CrossRef] [PubMed]
47. Nøhr, M.K.; Pedersen, M.H.; Gille, A.; Egerod, K.L.; Engelstoft, M.S.; Husted, A.S.; Sichlau, R.M.; Grunddal, K.V.; Poulsen, S.S.; Han, S.; et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology* **2013**, *154*, 3552–3564. [CrossRef]
48. Cresci, G.A.; Thangaraju, M.; Mellinger, J.D.; Liu, K.; Ganapathy, V. Colonic gene expression in conventional and germ-free mice with a focus on the butyrate receptor GPR109A and the butyrate transporter SLC5A8. *J. Gastrointest. Surg.* **2010**, *14*, 449–461. [CrossRef] [PubMed]
49. Soga, T.; Kamohara, M.; Takasaki, J.; Matsumoto, S.; Saito, T.; Ohishi, T.; Hiyama, H.; Matsuo, A.; Matsushime, H.; Furuichi, K. Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *303*, 364–369. [CrossRef] [PubMed]
50. Taggart, A.K.; Kero, J.; Gan, X.; Cai, T.Q.; Cheng, K.; Ippolito, M.; Ren, N.; Kaplan, R.; Wu, K.; Wu, T.J.; et al. (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 26649–26652. [CrossRef]
51. Wu, Y.; Gong, Y.; Luan, Y.; Li, Y.; Liu, J.; Yue, Z.; Yuan, B.; Sun, J.; Xie, C.; Li, L.; et al. BHBA treatment improves cognitive function by targeting pleiotropic mechanisms in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* **2020**, *34*, 1412–1429. [CrossRef] [PubMed]
52. Viatchenko-Karpinski, V.; Kong, L.; Weng, H.R. Activation of microglial GPR109A alleviates thermal hyperalgesia in female lupus mice by suppressing IL-18 and glutamatergic synaptic activity. *Glia* **2022**, *70*, 634–649. [CrossRef] [PubMed]
53. Qian, J.; Zhu, W.; Lu, M.; Ni, B.; Yang, J. D-β-hydroxybutyrate promotes functional recovery and relieves pain hypersensitivity in mice with spinal cord injury. *Br. J. Pharmacol.* **2017**, *174*, 1961–1971. [CrossRef] [PubMed]
54. Parodi, B.; Rossi, S.; Morando, S.; Cordano, C.; Bragoni, A.; Motta, C.; Usai, C.; Wipke, B.T.; Scannevin, R.H.; Mancardi, G.L.; et al. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol.* **2015**, *130*, 279–295. [CrossRef] [PubMed]
55. Safari, A.; Badeli-Sarkala, H.; Namavar, M.R.; Kargar-Abarghouei, E.; Anssari, N.; Izadi, S.; Borhani-Haghighi, A. Neuroprotective effect of dimethyl fumarate in stroke: The role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2. *Iran. J. Neurol.* **2019**, *18*, 108–113. [CrossRef] [PubMed]
56. Shehadah, A.; Chen, J.; Zacharek, A.; Cui, Y.; Ion, M.; Roberts, C.; Kapke, A.; Chopp, M. Niaspan treatment induces neuroprotection after stroke. *Neurobiol. Dis.* **2010**, *40*, 277–283. [CrossRef] [PubMed]
57. Sun, J.; Yuan, B.; Wu, Y.; Gong, Y.; Guo, W.; Fu, S.; Luan, Y.; Wang, W. Sodium Butyrate Protects N2a Cells against A. *Mediators Inflamm.* **2020**, *2020*, 7605160. [CrossRef]

58. Yamawaki, Y.; Yoshioka, N.; Nozaki, K.; Ito, H.; Oda, K.; Harada, K.; Shirawachi, S.; Asano, S.; Aizawa, H.; Yamawaki, S.; et al. Sodium butyrate abolishes lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and hippocampal microglial activation in mice. *Brain Res.* **2018**, *1680*, 13–38. [CrossRef]
59. Wang, P.; Zhang, Y.; Gong, Y.; Yang, R.; Chen, Z.; Hu, W.; Wu, Y.; Gao, M.; Xu, X.; Qin, Y.; et al. Sodium butyrate triggers a functional elongation of microglial process via Akt-small RhoGTPase activation and HDACs inhibition. *Neurobiol. Dis.* **2018**, *111*, 12–25. [CrossRef]
60. Huuskonen, J.; Suuronen, T.; Nuutinen, T.; Kyrylenko, S.; Salminen, A. Regulation of microglial inflammatory response by sodium butyrate and short-chain fatty acids. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 874–880. [CrossRef]
61. van de Wouw, M.; Boehme, M.; Lyte, J.M.; Wiley, N.; Strain, C.; O'Sullivan, O.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J. Physiol.* **2018**, *596*, 4923–4944. [CrossRef] [PubMed]
62. Varela, R.B.; Valvassori, S.S.; Lopes-Borges, J.; Mariot, E.; Dal-Pont, G.C.; Amboni, R.T.; Bianchini, G.; Quevedo, J. Sodium butyrate and mood stabilizers block ouabain-induced hyperlocomotion and increase BDNF, NGF and GDNF levels in brain of Wistar rats. *J. Psychiatr. Res.* **2015**, *61*, 114–121. [CrossRef] [PubMed]
63. Barichello, T.; Generoso, J.S.; Simões, L.R.; Faller, C.J.; Ceretta, R.A.; Petronilho, F.; Lopes-Borges, J.; Valvassori, S.S.; Quevedo, J. Sodium Butyrate Prevents Memory Impairment by Re-establishing BDNF and GDNF Expression in Experimental Pneumococcal Meningitis. *Mol. Neurobiol.* **2015**, *52*, 734–740. [CrossRef] [PubMed]
64. Kim, H.J.; Leeds, P.; Chuang, D.M. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J. Neurochem.* **2009**, *110*, 1226–1240. [CrossRef] [PubMed]
65. Yoo, D.Y.; Kim, W.; Nam, S.M.; Kim, D.W.; Chung, J.Y.; Choi, S.Y.; Yoon, Y.S.; Won, M.H.; Hwang, I.K. Synergistic effects of sodium butyrate, a histone deacetylase inhibitor, on increase of neurogenesis induced by pyridoxine and increase of neural proliferation in the mouse dentate gyrus. *Neurochem. Res.* **2011**, *36*, 1850–1857. [CrossRef] [PubMed]
66. Schroeder, F.A.; Lin, C.L.; Crusio, W.E.; Akbarian, S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol. Psychiatry* **2007**, *62*, 55–64. [CrossRef] [PubMed]
67. Ríos-Covián, D.; Ruas-Madiedo, P.; Margolles, A.; Gueimonde, M.; de Los Reyes-Gavilán, C.G.; Salazar, N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 185. [CrossRef]
68. Flint, H.J.; Duncan, S.H.; Scott, K.P.; Louis, P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc. Nutr. Soc.* **2015**, *74*, 13–22. [CrossRef]
69. Mosienko, V.; Teschemacher, A.G.; Kasparov, S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain? *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* **2015**, *35*, 1069–1075. [CrossRef]
70. Chen, J.J.; Zhou, C.J.; Zheng, P.; Cheng, K.; Wang, H.Y.; Li, J.; Zeng, L.; Xie, P. Differential urinary metabolites related with the severity of major depressive disorder. *Behav. Brain Res.* **2017**, *332*, 280–287. [CrossRef]
71. Carrard, A.; Elsayed, M.; Margineanu, M.; Boury-Jamot, B.; Fragnière, L.; Meylan, E.M.; Petit, J.M.; Fiumelli, H.; Magistretti, P.J.; Martin, J.L. Peripheral administration of lactate produces antidepressant-like effects. *Mol. Psychiatry* **2018**, *23*, 392–399. [CrossRef] [PubMed]
72. Karnib, N.; El-Ghandour, R.; El Hayek, L.; Nasrallah, P.; Khalifeh, M.; Barmo, N.; Jabre, V.; Ibrahim, P.; Bilen, M.; Stephan, J.S.; et al. Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology* **2019**, *44*, 1152–1162. [CrossRef] [PubMed]
73. Carrard, A.; Cassé, F.; Carron, C.; Burlet-Godinot, S.; Toni, N.; Magistretti, P.J.; Martin, J.L. Role of adult hippocampal neurogenesis in the antidepressant actions of lactate. *Mol. Psychiatry* **2021**, *26*, 6723–6735. [CrossRef] [PubMed]
74. Yang, J.; Ruchti, E.; Petit, J.M.; Jourdain, P.; Grenningloh, G.; Allaman, I.; Magistretti, P.J. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 12228–12233. [CrossRef] [PubMed]
75. Margineanu, M.B.; Mahmood, H.; Fiumelli, H.; Magistretti, P.J. L-Lactate Regulates the Expression of Synaptic Plasticity and Neuroprotection Genes in Cortical Neurons: A Transcriptome Analysis. *Front. Mol. Neurosci.* **2018**, *11*, 375. [CrossRef] [PubMed]
76. Wang, L.; Feng, Z.; Zheng, T.; Dai, G.; Wang, M.; Zhou, L.; Zheng, Y.; Chen, G. Associations between the kynurenine pathway and the brain in patients with major depressive disorder-A systematic review of neuroimaging studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2023**, *121*, 110675. [CrossRef] [PubMed]
77. Guillemin, G.J.; Smith, D.G.; Smythe, G.A.; Armati, P.J.; Brew, B.J. Expression of the kynurenine pathway enzymes in human microglia and macrophages. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2003**, *527*, 105–112.
78. Orhan, F.; Bhat, M.; Sandberg, K.; Ståhl, S.; Piehl, F.; Svensson, C.; Erhardt, S.; Schwieler, L.; Schizophrenia Project (KaSP) Consortium. Tryptophan Metabolism Along the Kynurenine Pathway Downstream of Toll-like Receptor Stimulation in Peripheral Monocytes. *Scand. J. Immunol.* **2016**, *84*, 262–271. [CrossRef]
79. Kennedy, P.J.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G.; Clarke, G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* **2017**, *112 Pt B*, 399–412. [CrossRef]
80. Martin-Gallausiaux, C.; Larraufie, P.; Jarry, A.; Béguet-Crespel, F.; Marinelli, L.; Ledue, F.; Reimann, F.; Blottière, H.M.; Lapaque, N. Butyrate Produced by Commensal Bacteria Down-Regulates. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2838. [CrossRef]
81. Kelly, J.R.; Borre, Y.; O' Brien, C.; Patterson, E.; El Aidy, S.; Deane, J.; Kennedy, P.J.; Beers, S.; Scott, K.; Moloney, G.; et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.* **2016**, *82*, 109–118. [CrossRef] [PubMed]

82. Huang, Y.; Shi, X.; Li, Z.; Shen, Y.; Wang, L.; Li, G.; Yuan, Y.; Wang, J.; Zhang, Y.; Zhao, L.; et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2018**, *14*, 3329–3337. [CrossRef] [PubMed]
83. O'Mahony, S.M.; Clarke, G.; Borre, Y.E.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* **2015**, *277*, 32–48. [CrossRef] [PubMed]
84. World Health Organization. *World Health Organization—Global Recommendations on Physical Activity for Health*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010.
85. Patel, H.; Alkhawam, H.; Madanieh, R.; Shah, N.; Kosmas, C.E.; Vittorio, T.J. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J. Cardiol.* **2017**, *9*, 134–138. [CrossRef] [PubMed]
86. Pearce, M.; Garcia, L.; Abbas, A.; Strain, T.; Schuch, F.B.; Golubic, R.; Kelly, P.; Khan, S.; Utukuri, M.; Laird, Y.; et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **2022**, *79*, 550–559. [CrossRef]
87. Pedersen, B.K.; Saltin, B. Exercise as medicine—Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2015**, *25* (Suppl. S3), 1–72. [CrossRef]
88. Verhoeven, J.E.; Han, L.K.M.; Lever-van Milligen, B.A.; Hu, M.X.; Révész, D.; Hoogendoorn, A.W.; Batelaan, N.M.; van Schaik, D.J.F.; van Balkom, A.J.L.M.; van Oppen, P.; et al. Antidepressants or running therapy: Comparing effects on mental and physical health in patients with depression and anxiety disorders. *J. Affect. Disord.* **2023**, *329*, 19–29. [CrossRef]
89. Hu, M.X.; Turner, D.; Generaal, E.; Bos, D.; Ikram, M.K.; Ikram, M.A.; Cuijpers, P.; Penninx, B.W.J.H. Exercise interventions for the prevention of depression: A systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health* **2020**, *20*, 1255. [CrossRef]
90. Cangin, C.; Harris, R.; Binkley, P.; Schwartzbaum, J.; Focht, B. Anaerobic muscle strengthening physical activity and depression severity among USA adults. *Prev. Med. Rep.* **2018**, *10*, 299–303. [CrossRef]
91. Firth, J.; Stubbs, B.; Vancampfort, D.; Schuch, F.; Lagopoulos, J.; Rosenbaum, S.; Ward, P.B. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* **2018**, *166*, 230–238. [CrossRef]
92. Zhao, J.L.; Jiang, W.T.; Wang, X.; Cai, Z.D.; Liu, Z.H.; Liu, G.R. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci. Ther.* **2020**, *26*, 885–895. [CrossRef] [PubMed]
93. Bortolato, B.; Miskowiak, K.W.; Köhler, C.A.; Maes, M.; Fernandes, B.S.; Berk, M.; Carvalho, A.F. Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med.* **2016**, *14*, 9. [CrossRef] [PubMed]
94. Ahn, J.; Kim, M. Effects of exercise therapy on global cognitive function and, depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2023**, *106*, 104855. [CrossRef]
95. Ren, F.F.; Alderman, B.L.; Wang, W.G.; Chen, F.T.; Zhou, W.S.; Zong, W.J.; Liang, W.M.; Chang, Y.K. Effects of Exercise Training on Executive Functioning in Adults with Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med.* **2023**, *53*, 1765–1788. [CrossRef] [PubMed]
96. Salehi, I.; Hosseini, S.M.; Haghighi, M.; Jahangard, L.; Bajoghli, H.; Gerber, M.; Pühse, U.; Holsboer-Trachsler, E.; Brand, S. Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* **2016**, *76*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
97. Moraes, H.S.; Silveira, H.S.; Oliveira, N.A.; Matta Mello Portugal, E.; Araújo, N.B.; Vasques, P.E.; Bergland, A.; Santos, T.M.; Engedal, K.; Coutinho, E.S.; et al. Is Strength Training as Effective as Aerobic Training for Depression in Older Adults? A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychobiology* **2020**, *79*, 141–149. [CrossRef] [PubMed]
98. Gujral, S.; Aizenstein, H.; Reynolds, C.F.; Butters, M.A.; Grove, G.; Karp, J.F.; Erickson, K.I. Exercise for Depression: A Feasibility Trial Exploring Neural Mechanisms. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2019**, *27*, 611–616. [CrossRef] [PubMed]
99. Vints, W.A.J.; Levin, O.; Fujiyama, H.; Verbunt, J.; Masiulis, N. Exerkines and long-term synaptic potentiation: Mechanisms of exercise-induced neuroplasticity. *Front. Neuroendocrinol.* **2022**, *66*, 100993. [CrossRef]
100. Gubert, C.; Hannan, A.J. Exercise mimetics: Harnessing the therapeutic effects of physical activity. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 862–879. [CrossRef]
101. Chow, L.S.; Gerszten, R.E.; Taylor, J.M.; Pedersen, B.K.; van Praag, H.; Trappe, S.; Febbraio, M.A.; Galis, Z.S.; Gao, Y.; Haus, J.M.; et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2022**, *18*, 273–289. [CrossRef]
102. Rendeiro, C.; Rhodes, J.S. A new perspective of the hippocampus in the origin of exercise-brain interactions. *Brain Struct. Funct.* **2018**, *223*, 2527–2545. [CrossRef] [PubMed]
103. Wrann, C.D.; White, J.P.; Salogiannnis, J.; Laznik-Bogoslavski, D.; Wu, J.; Ma, D.; Lin, J.D.; Greenberg, M.E.; Spiegelman, B.M. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. *Cell Metab.* **2013**, *18*, 649–659. [CrossRef] [PubMed]
104. Bilek, F.; Cetisli-Korkmaz, N.; Ercan, Z.; Deniz, G.; Demir, C.F. Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult. Scler. Relat. Disord* **2022**, *61*, 103742. [CrossRef] [PubMed]
105. Huh, J.Y.; Panagiotou, G.; Mougios, V.; Brinkoetter, M.; Vamvini, M.T.; Schneider, B.E.; Mantzoros, C.S. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* **2012**, *61*, 1725–1738. [CrossRef] [PubMed]
106. Chen, X.; Gan, L. An exercise-induced messenger boosts memory in Alzheimer's disease. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 20–21. [CrossRef]

107. Lourenco, M.V.; Frozza, R.L.; de Freitas, G.B.; Zhang, H.; Kincheski, G.C.; Ribeiro, F.C.; Gonçalves, R.A.; Clarke, J.R.; Beckman, D.; Staniszewski, A.; et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 165–175. [CrossRef]
108. Pignataro, P.; Dicarlo, M.; Zerlotin, R.; Zecca, C.; Dell'Abate, M.T.; Buccoliero, C.; Logroscino, G.; Colucci, S.; Grano, M. FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: Update and Novel Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1605. [CrossRef]
109. Siteneski, A.; Olescowicz, G.; Pazini, F.L.; Camargo, A.; Fraga, D.B.; Brocardo, P.S.; Gil-Mohapel, J.; Cunha, M.P.; Rodrigues, A.L.S. Antidepressant-like and pro-neurogenic effects of physical exercise: The putative role of FNDC5/irisin pathway. *J. Neural. Transm.* **2020**, *127*, 355–370. [CrossRef]
110. Wrann, C.D. FNDC5/irisin—Their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain Plast.* **2015**, *1*, 55–61. [CrossRef]
111. Flores, A.D.; Yu, W.S.; Fung, M.L.; Lim, L.W. Neuromodulation and hippocampal neurogenesis in depression: A scoping review. *Brain Res. Bull.* **2022**, *188*, 92–107. [CrossRef]
112. Santarelli, L.; Saxe, M.; Gross, C.; Surget, A.; Battaglia, F.; Dulawa, S.; Weisstaub, N.; Lee, J.; Duman, R.; Arancio, O.; et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* **2003**, *301*, 805–809. [CrossRef] [PubMed]
113. Siteneski, A.; Cunha, M.P.; Lieberknecht, V.; Pazini, F.L.; Gruhn, K.; Brocardo, P.S.; Rodrigues, A.L.S. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2018**, *84 Pt A*, 294–303. [CrossRef]
114. Mohammadi, S.; Oryan, S.; Komaki, A.; Eidi, A.; Zarei, M. Effects of intra-dentate gyrus microinjection of myokine irisin on long-term potentiation in male rats. *Arq. Neuropsiquiatr.* **2019**, *77*, 881–887. [CrossRef] [PubMed]
115. Gökçe, E.; Gün, N. The Relationship Between Exercise, Cathepsin B, and Cognitive Functions: Systematic Review. *Percept. Mot. Skills* **2023**, *130*, 1366–1385. [CrossRef] [PubMed]
116. Moon, H.Y.; Becke, A.; Berron, D.; Becker, B.; Sah, N.; Benoni, G.; Janke, E.; Lubejko, S.T.; Greig, N.H.; Mattison, J.A.; et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* **2016**, *24*, 332–340. [CrossRef] [PubMed]
117. Gaitán, J.M.; Moon, H.Y.; Stremlau, M.; Dubal, D.B.; Cook, D.B.; Okonkwo, O.C.; van Praag, H. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Front Endocrinol* **2021**, *12*, 660181. [CrossRef] [PubMed]
118. Micielska, K.; Kortas, J.A.; Gmiat, A.; Jaworska, J.; Kozlowska, M.; Lysak-Radomska, A.; Rodziewicz-Flis, E.; Zychowska, M.; Ziemann, E. Habitually inactive physically—A proposed procedure of counteracting cognitive decline in women with diminished insulin sensitivity through a high-intensity circuit training program. *Physiol. Behav.* **2021**, *229*, 113235. [CrossRef]
119. Gökçe, E.; Güneş, E.; Arı, F.; Hayme, S.; Nalçacı, E. Comparison of the effects of open- and closed-skill exercise on cognition and peripheral proteins: A cross-sectional study. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0251907. [CrossRef]
120. de Sousa Fernandes, M.S.; Ordônio, T.F.; Santos, G.C.J.; Santos, L.E.R.; Calazans, C.T.; Gomes, D.A.; Santos, T.M. Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plast.* **2020**, *2020*, 8856621. [CrossRef]
121. Liang, J.; Wang, H.; Zeng, Y.; Qu, Y.; Liu, Q.; Zhao, F.; Duan, J.; Jiang, Y.; Li, S.; Ying, J.; et al. Physical exercise promotes brain remodeling by regulating epigenetics, neuroplasticity and neurotrophins. *Rev. Neurosci.* **2021**, *32*, 615–629. [CrossRef]
122. Reddy, I.; Yadav, Y.; Dey, C.S. Cellular and Molecular Regulation of Exercise-A Neuronal Perspective. *Cell Mol. Neurobiol.* **2023**, *43*, 1551–1571. [CrossRef] [PubMed]
123. Galvez-Contreras, A.Y.; Campos-Ordonez, T.; Lopez-Virgen, V.; Gomez-Plascencia, J.; Ramos-Zuniga, R.; Gonzalez-Perez, O. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor. Rev.* **2016**, *32*, 85–96. [CrossRef]
124. McPhee, G.M.; Downey, L.A.; Stough, C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2020**, *175*, 107298. [CrossRef] [PubMed]
125. Yu, T.; Chang, Y.; Gao, X.L.; Li, H.; Zhao, P. Dynamic Expression and the Role of BDNF in Exercise-induced Skeletal Muscle Regeneration. *Int. J. Sports Med.* **2017**, *38*, 959–966. [CrossRef] [PubMed]
126. Pedersen, B.K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2019**, *15*, 383–392. [CrossRef] [PubMed]
127. Magistretti, P.J.; Allaman, I. Lactate in the brain: From metabolic end-product to signalling molecule. *Nat. Rev. Neurosci.* **2018**, *19*, 235–249. [CrossRef] [PubMed]
128. El Hayek, L.; Khalifeh, M.; Zibara, V.; Abi Assaad, R.; Emmanuel, N.; Karnib, N.; El-Ghandour, R.; Nasrallah, P.; Bilen, M.; Ibrahim, P.; et al. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J. Neurosci.* **2019**, *39*, 2369–2382. [CrossRef]
129. Kowiański, P.; Lietzau, G.; Czuba, E.; Waśkow, M.; Steliga, A.; Moryś, J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol. Neurobiol.* **2018**, *38*, 579–593. [CrossRef]
130. Pinho, R.A.; Aguiar, A.S.; Radák, Z. Effects of Resistance Exercise on Cerebral Redox Regulation and Cognition: An Interplay Between Muscle and Brain. *Antioxidants* **2019**, *8*, 529. [CrossRef]

131. Cassilhas, R.C.; Tufik, S.; de Mello, M.T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell Mol. Life Sci.* **2016**, *73*, 975–983. [CrossRef]
132. Carro, E.; Nuñez, A.; Busiguina, S.; Torres-Aleman, I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 2926–2933. [CrossRef] [PubMed]
133. Kang, J.; Wang, Y.; Wang, D. Endurance and resistance training mitigate the negative consequences of depression on synaptic plasticity through different molecular mechanisms. *Int. J. Neurosci.* **2020**, *130*, 541–550. [CrossRef] [PubMed]
134. He, Y.; Wang, Q.; Wu, H.; Dong, Y.; Peng, Z.; Guo, X.; Jiang, N. The role of IGF-1 in exercise to improve obesity-related cognitive dysfunction. *Front. Neurosci.* **2023**, *17*, 1229165. [CrossRef]
135. Berg, U.; Bang, P. Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm. Res.* **2004**, *62* (Suppl. S1), 50–58. [CrossRef]
136. Cetinkaya, C.; Sisman, A.R.; Kiray, M.; Camsari, U.M.; Gencoglu, C.; Baykara, B.; Aksu, I.; Uysal, N. Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. *Neurosci. Lett.* **2013**, *549*, 177–181. [CrossRef]
137. Chen, M.J.; Russo-Neustadt, A.A. Running exercise- and antidepressant-induced increases in growth and survival-associated signaling molecules are IGF-dependent. *Growth Factors* **2007**, *25*, 118–131. [CrossRef] [PubMed]
138. Annenkov, A. The insulin-like growth factor (IGF) receptor type 1 (IGF1R) as an essential component of the signalling network regulating neurogenesis. *Mol. Neurobiol.* **2009**, *40*, 195–215. [CrossRef]
139. Zheng, W.H.; Quirion, R. Comparative signaling pathways of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons and the role of the PI3 kinase pathway in cell survival. *J. Neurochem.* **2004**, *89*, 844–852. [CrossRef]
140. Ding, Q.; Vaynman, S.; Akhavan, M.; Ying, Z.; Gomez-Pinilla, F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* **2006**, *140*, 823–833. [CrossRef]
141. Kuang, W.H.; Dong, Z.Q.; Tian, L.T.; Li, J. IGF-1 defends against chronic-stress induced depression in rat models of chronic unpredictable mild stress through the PI3K/Akt/FoxO3a pathway. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **2018**, *34*, 370–376. [CrossRef]
142. Al-Jarrah, M.; Jamous, M.; Al Zailaey, K.; Bweir, S.O. Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation* **2010**, *26*, 369–373. [CrossRef]
143. Tang, K.; Xia, F.C.; Wagner, P.D.; Breen, E.C. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2010**, *170*, 16–22. [CrossRef]
144. Maass, A.; Düzel, S.; Brigadski, T.; Goerke, M.; Becke, A.; Sobieray, U.; Neumann, K.; Lövdén, M.; Lindenberger, U.; Bäckman, L.; et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* **2016**, *131*, 142–154. [CrossRef] [PubMed]
145. Xie, Q.; Cheng, J.; Pan, G.; Wu, S.; Hu, Q.; Jiang, H.; Wang, Y.; Xiong, J.; Pang, Q.; Chen, X. Treadmill exercise ameliorates focal cerebral ischemia/reperfusion-induced neurological deficit by promoting dendritic modification and synaptic plasticity via upregulating caveolin-1/VEGF signaling pathways. *Exp. Neurol.* **2019**, *313*, 60–78. [CrossRef] [PubMed]
146. Algaidi, S.A.; Eldomiaty, M.A.; Elbastwisy, Y.M.; Almasry, S.M.; Desouky, M.K.; Elnaggar, A.M. Effect of voluntary running on expression of myokines in brains of rats with depression. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2019**, *33*, 2058738419833533. [CrossRef]
147. Kiuchi, T.; Lee, H.; Mikami, T. Regular exercise cures depression-like behavior via VEGF-Flk-1 signaling in chronically stressed mice. *Neuroscience* **2012**, *207*, 208–217. [CrossRef] [PubMed]
148. Morland, C.; Andersson, K.A.; Haugen, Ø.; Hadzic, A.; Kleppa, L.; Gille, A.; Rinholm, J.E.; Palibrk, V.; Diget, E.H.; Kennedy, L.H.; et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15557. [CrossRef]
149. Zhang, S.; Wu, F.; Zhan, L.; Lin, W.; Liang, C.; Pang, Y.; Zhang, J.; Mu, Z. Exercise Regulates the Lactate Receptor HCAR1 and ERK1/2-PI3K/Akt Pathways to Promote Cerebral Angiogenesis. *Iran. J. Public Health* **2022**, *51*, 2298–2307. [CrossRef]
150. Zhang, D.; Tang, Z.; Huang, H.; Zhou, G.; Cui, C.; Weng, Y.; Liu, W.; Kim, S.; Lee, S.; Perez-Neut, M.; et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature* **2019**, *574*, 575–580. [CrossRef]
151. Liang, L.; Liu, P.; Deng, Y.; Li, J.; Zhao, S. L- lactate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation of microglia in the hippocampus. *Int. J. Neurosci.* **2022**, *26*, 1–8. [CrossRef]
152. Kouba, B.R.; Gil-Mohapel, J.; Rodrigues, A.L.S. NLRP3 Inflammasome: From Pathophysiology to Therapeutic Target in Major Depressive Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *24*, 133. [CrossRef] [PubMed]
153. Harun-Or-Rashid, M.; Inman, D.M. Reduced AMPK activation and increased HCAR activation drive anti-inflammatory response and neuroprotection in glaucoma. *J. Neuroinflamm.* **2018**, *15*, 313. [CrossRef]
154. Shi, T.; Shi, Y.; Gao, H.; Ma, Y.; Wang, Q.; Shen, S.; Shao, X.; Gong, W.; Chen, X.; Qin, J.; et al. Exercised accelerated the production of muscle-derived kynurenic acid in skeletal muscle and alleviated the postmenopausal osteoporosis through the Gpr35/NFκB p65 pathway. *J. Orthop. Translat* **2022**, *35*, 1–12. [CrossRef]
155. Dai, Y.; Pang, J.; Gong, H.; Fan, W.; Zhang, T.M. Roles and tissue source of adiponectin involved in lifestyle modifications. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2013**, *68*, 117–128. [CrossRef]
156. Yau, S.Y.; Li, A.; Hoo, R.L.; Ching, Y.P.; Christie, B.R.; Lee, T.M.; Xu, A.; So, K.F. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 15810–15815. [CrossRef] [PubMed]

157. Spranger, J.; Verma, S.; Göhring, I.; Bobbert, T.; Seifert, J.; Sindler, A.L.; Pfeiffer, A.; Hileman, S.M.; Tschöp, M.; Banks, W.A. Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes* **2006**, *55*, 141–147. [CrossRef] [PubMed]
158. Pan, W.; Tu, H.; Kastin, A.J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: Obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides* **2006**, *27*, 911–916. [CrossRef]
159. Wang, P.; Liang, Y.; Chen, K.; Yau, S.Y.; Sun, X.; Cheng, K.K.; Xu, A.; So, K.F.; Li, A. Potential Involvement of Adiponectin Signaling in Regulating Physical Exercise-Elicited Hippocampal Neurogenesis and Dendritic Morphology in Stressed Mice. *Front. Cell Neurosci.* **2020**, *14*, 189. [CrossRef]
160. You, J.; Sun, L.; Wang, J.; Sun, F.; Wang, W.; Wang, D.; Fan, X.; Liu, D.; Xu, Z.; Qiu, C.; et al. Role of Adiponectin-Notch pathway in cognitive dysfunction associated with depression and in the therapeutic effect of physical exercise. *Aging Cell* **2021**, *20*, e13387. [CrossRef]
161. Pousti, F.; Ahmadi, R.; Mirahmadi, F.; Hosseinmardi, N.; Rohampour, K. Adiponectin modulates synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus. *Neurosci. Lett.* **2018**, *662*, 227–232. [CrossRef]
162. Wang, M.; Jo, J.; Song, J. Adiponectin improves long-term potentiation in the 5XFAD mouse brain. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 8918. [CrossRef]
163. Xu, Z.P.; Gan, G.S.; Liu, Y.M.; Xiao, J.S.; Liu, H.X.; Mei, B.; Zhang, J.J. Adiponectin Attenuates Streptozotocin-Induced Tau Hyperphosphorylation and Cognitive Deficits by Rescuing PI3K/Akt/GSK-3β Pathway. *Neurochem. Res.* **2018**, *43*, 316–323. [CrossRef]
164. Forny-Germano, L.; De Felice, F.G.; Vieira, M.N.D.N. The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 1027. [CrossRef] [PubMed]
165. Iwabu, M.; Yamauchi, T.; Okada-Iwabu, M.; Sato, K.; Nakagawa, T.; Funata, M.; Yamaguchi, M.; Namiki, S.; Nakayama, R.; Tabata, M.; et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature* **2010**, *464*, 1313–1319. [CrossRef] [PubMed]
166. Kadowaki, T.; Yamauchi, T.; Waki, H.; Iwabu, M.; Okada-Iwabu, M.; Nakamura, M. Adiponectin, adiponectin receptors, and epigenetic regulation of adipogenesis. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **2011**, *76*, 257–265. [CrossRef] [PubMed]
167. Vargas-Mendoza, N.; Morales-González, Á.; Madrigal-Santillán, E.O.; Madrigal-Bujaidar, E.; Álvarez-González, I.; García-Melo, L.F.; Anguiano-Robledo, L.; Fregoso-Aguilar, T.; Morales-Gonzalez, J.A. Antioxidant and Adaptative Response Mediated by Nrf2 during Physical Exercise. *Antioxidants* **2019**, *8*, 196. [CrossRef]
168. Ferraro, E.; Giammarioli, A.M.; Chiandotto, S.; Spoletini, I.; Rosano, G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: Redox signaling and role of autophagy. *Antioxid. Redox Signal* **2014**, *21*, 154–176. [CrossRef]
169. Merry, T.L.; Ristow, M. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *J. Physiol.* **2016**, *594*, 5195–5207. [CrossRef]
170. Sharma, V.; Kaur, A.; Singh, T.G. Counteracting role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in Alzheimer's disease. *Biomed. Pharmacother.* **2020**, *129*, 110373. [CrossRef]
171. Mattson, M.P.; Moehl, K.; Ghena, N.; Schmaedick, M.; Cheng, A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat. Rev. Neurosci.* **2018**, *19*, 63–80. [CrossRef]
172. Ignácio, Z.M.; da Silva, R.S.; Plissari, M.E.; Quevedo, J.; Réus, G.Z. Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Mol. Neurobiol.* **2019**, *56*, 8323–8335. [CrossRef]
173. Qu, H.; Liu, R.; Chen, J.; Zheng, L.; Chen, R. Aerobic Exercise Inhibits CUMS-Depressed Mice Hippocampal Inflammatory Response via Activating Hippocampal miR-223/TLR4/MyD88-NF-κB Pathway. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 2676. [CrossRef]
174. Wang, Y.; Xu, Y.; Sheng, H.; Ni, X.; Lu, J. Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. *Behav. Brain Res.* **2016**, *307*, 18–24. [CrossRef]
175. Sadeghi, M.; Peeri, M.; Hosseini, M.J. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats. *Physiol. Behav.* **2016**, *163*, 177–183. [CrossRef]
176. Rius-Pérez, S.; Torres-Cuevas, I.; Millán, I.; Ortega, Á.; Pérez, S. PGC-1. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2020**, *2020*, 1452696. [PubMed]
177. Eldomiaty, M.A.; Almasry, S.M.; Desouky, M.K.; Algaidi, S.A. Voluntary running improves depressive behaviours and the structure of the hippocampus in rats: A possible impact of myokines. *Brain Res.* **2017**, *1657*, 29–42. [CrossRef] [PubMed]
178. Moon, H.Y.; Kim, S.H.; Yang, Y.R.; Song, P.; Yu, H.S.; Park, H.G.; Hwang, O.; Lee-Kwon, W.; Seo, J.K.; Hwang, D.; et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates the antidepressant actions of voluntary exercise. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 13094–13099. [CrossRef]
179. Severinsen, M.C.K.; Pedersen, B.K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr. Rev.* **2020**, *41*, 594–609. [CrossRef] [PubMed]
180. Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* **2008**, *88*, 1379–1406. [CrossRef] [PubMed]
181. Storer, M.A.; Gallagher, D.; Fatt, M.P.; Simonetta, J.V.; Kaplan, D.R.; Miller, F.D. Interleukin-6 Regulates Adult Neural Stem Cell Numbers during Normal and Abnormal Post-natal Development. *Stem Cell Reports* **2018**, *10*, 1464–1480. [CrossRef]
182. Bowen, K.K.; Dempsey, R.J.; Vemuganti, R. Adult interleukin-6 knockout mice show compromised neurogenesis. *Neuroreport* **2011**, *22*, 126–130. [CrossRef]

183. Schlittler, M.; Goiny, M.; Agudelo, L.Z.; Venckunas, T.; Brazaitis, M.; Skurvydas, A.; Kamandulis, S.; Ruas, J.L.; Erhardt, S.; Westerblad, H.; et al. Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenic acid in humans. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2016**, *310*, C836–C840. [CrossRef] [PubMed]
184. Agudelo, L.Z.; Femenía, T.; Orhan, F.; Porsmyr-Palmertz, M.; Goiny, M.; Martinez-Redondo, V.; Correia, J.C.; Izadi, M.; Bhat, M.; Schuppe-Koistinen, I.; et al. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell* **2014**, *159*, 33–45. [CrossRef] [PubMed]
185. Cervenka, I.; Agudelo, L.Z.; Ruas, J.L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* **2017**, *357*, eaaf9794. [CrossRef]
186. Murawska-Ciałowicz, E.; Wiatr, M.; Ciałowicz, M.; Gomes de Assis, G.; Borowicz, W.; Rocha-Rodrigues, S.; Paprocka-Borowicz, M.; Marques, A. BDNF Impact on Biological Markers of Depression-Role of Physical Exercise and Training. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 7553. [CrossRef]
187. Dietrich, A.; McDaniel, W.F. Endocannabinoids and exercise. *Br. J. Sports Med.* **2004**, *38*, 536–541. [CrossRef] [PubMed]
188. Matei, D.; Trofin, D.; Iordan, D.A.; Onu, I.; Condurache, I.; Ionite, C.; Buculei, I. The Endocannabinoid System and Physical Exercise. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1989. [CrossRef]
189. Hill, M.N.; Titterness, A.K.; Morrish, A.C.; Carrier, E.J.; Lee, T.T.; Gil-Mohapel, J.; Gorzalka, B.B.; Hillard, C.J.; Christie, B.R. Endogenous cannabinoid signaling is required for voluntary exercise-induced enhancement of progenitor cell proliferation in the hippocampus. *Hippocampus* **2010**, *20*, 513–523. [CrossRef]
190. Charytoniuk, T.; Zywno, H.; Konstantynowicz-Nowicka, K.; Berk, K.; Bzdega, W.; Chabowski, A. Can Physical Activity Support the Endocannabinoid System in the Preventive and Therapeutic Approach to Neurological Disorders? *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4221. [CrossRef]
191. Siebers, M.; Biedermann, S.V.; Fuss, J. Do Endocannabinoids Cause the Runner's High? Evidence and Open Questions. *Neuroscientist* **2023**, *29*, 352–369. [CrossRef]
192. Mailing, L.J.; Allen, J.M.; Buford, T.W.; Fields, C.J.; Woods, J.A. Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* **2019**, *47*, 75–85. [CrossRef] [PubMed]
193. Dziewiecka, H.; Buttar, H.S.; Kasperska, A.; Ostapiuk-Karolczuk, J.; Domagalska, M.; Cichoń, J.; Skarpańska-Stejnborn, A. Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: A systematic review. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* **2022**, *14*, 122. [CrossRef] [PubMed]
194. Generoso, J.S.; Giridharan, V.V.; Lee, J.; Macedo, D.; Barichello, T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz. J. Psychiatry* **2021**, *43*, 293–305. [CrossRef] [PubMed]
195. Evans, C.C.; LePard, K.J.; Kwak, J.W.; Stancukas, M.C.; Laskowski, S.; Dougherty, J.; Moulton, L.; Glawe, A.; Wang, Y.; Leone, V.; et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e92193. [CrossRef] [PubMed]
196. Matsumoto, M.; Inoue, R.; Tsukahara, T.; Ushida, K.; Chiji, H.; Matsubara, N.; Hara, H. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 572–576. [CrossRef]
197. Tarracchini, C.; Fontana, F.; Lugli, G.A.; Mancabelli, L.; Alessandri, G.; Turroni, F.; Ventura, M.; Milani, C. Investigation of the Ecological Link between Recurrent Microbial Human Gut Communities and Physical Activity. *Microbiol. Spectr.* **2022**, *10*, e0042022. [CrossRef] [PubMed]
198. Estaki, M.; Morck, D.W.; Ghosh, S.; Quin, C.; Pither, J.; Barnett, J.A.; Gill, S.K.; Gibson, D.L. Physical Activity Shapes the Intestinal Microbiome and Immunity of Healthy Mice but Has No Protective Effects against Colitis in MUC2. *mSystems* **2020**, *5*, e00515-20. [CrossRef]
199. Li, R.; Liu, R.; Chen, L.; Wang, G.; Qin, L.; Yu, Z.; Wan, Z. Microbiota from Exercise Mice Counteracts High-Fat High-Cholesterol Diet-Induced Cognitive Impairment in C57BL/6 Mice. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2023**, *2023*, 2766250. [CrossRef]
200. Allen, J.M.; Mailing, L.J.; Niemiro, G.M.; Moore, R.; Cook, M.D.; White, B.A.; Holscher, H.D.; Woods, J.A. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2018**, *50*, 747–757. [CrossRef]
201. Barton, W.; Penney, N.C.; Cronin, O.; Garcia-Perez, I.; Molloy, M.G.; Holmes, E.; Shanahan, F.; Cotter, P.D.; O'Sullivan, O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut* **2018**, *67*, 625–633. [CrossRef]
202. Mohamed Elfadil, O.; Mundi, M.S.; Abdelmagid, M.G.; Patel, A.; Patel, N.; Martindale, R. Butyrate: More Than a Short Chain Fatty Acid. *Curr. Nutr. Rep.* **2023**, *12*, 255–262. [CrossRef] [PubMed]
203. Allahverdi, A.; Yang, R.; Korolev, N.; Fan, Y.; Davey, C.A.; Liu, C.F.; Nordenskiöld, L. The effects of histone H4 tail acetylations on cation-induced chromatin folding and self-association. *Nucleic Acids Res.* **2011**, *39*, 1680–1691. [CrossRef] [PubMed]
204. Peng, L.; Li, Z.R.; Green, R.S.; Holzman, I.R.; Lin, J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 1619–1625. [CrossRef] [PubMed]
205. Zhuang, X.; Li, T.; Li, M.; Huang, S.; Qiu, Y.; Feng, R.; Zhang, S.; Chen, M.; Xiong, L.; Zeng, Z. Systematic Review and Meta-analysis: Short-Chain Fatty Acid Characterization in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2019**, *25*, 1751–1763. [CrossRef] [PubMed]

206. Hughes, R.L.; Pindus, D.M.; Khan, N.A.; Burd, N.A.; Holscher, H.D. Associations between Accelerometer-Measured Physical Activity and Fecal Microbiota in Adults with Overweight and Obesity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2023**, *55*, 680–689. [CrossRef] [PubMed]
207. Lira, F.S.; Rosa, J.C.; Pimentel, G.D.; Souza, H.A.; Caperuto, E.C.; Carnevali, L.C.; Seelaender, M.; Damaso, A.R.; Oyama, L.M.; de Mello, M.T.; et al. Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. *Lipids Health Dis.* **2010**, *9*, 82. [CrossRef] [PubMed]
208. Wei, H.; Yu, C.; Zhang, C.; Ren, Y.; Guo, L.; Wang, T.; Chen, F.; Li, Y.; Zhang, X.; Wang, H.; et al. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, *160*, 114308. [CrossRef] [PubMed]
209. Ge, X.; Zheng, M.; Hu, M.; Fang, X.; Geng, D.; Liu, S.; Wang, L.; Zhang, J.; Guan, L.; Zheng, P.; et al. Butyrate ameliorates quinolinic acid-induced cognitive decline in obesity models. *J. Clin. Investig.* **2023**, *133*, e154612. [CrossRef]
210. Cataldi, S.; Bonavolontà, V.; Poli, L.; Clemente, F.M.; De Candia, M.; Carvutto, R.; Silva, A.F.; Badicu, G.; Greco, G.; Fischetti, F. The Relationship between Physical Activity, Physical Exercise, and Human Gut Microbiota in Healthy and Unhealthy Subjects: A Systematic Review. *Biology* **2022**, *11*, 479. [CrossRef]
211. Cataldi, S.; Poli, L.; Şahin, F.N.; Patti, A.; Santacroce, L.; Bianco, A.; Greco, G.; Ghinassi, B.; Di Baldassarre, A.; Fischetti, F. The Effects of Physical Activity on the Gut Microbiota and the Gut-Brain Axis in Preclinical and Human Models: A Narrative Review. *Nutrients* **2022**, *14*, 3293. [CrossRef]
212. Kang, S.S.; Jeraldo, P.R.; Kurti, A.; Miller, M.E.; Cook, M.D.; Whitlock, K.; Goldenfeld, N.; Woods, J.A.; White, B.A.; Chia, N.; et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol. Neurodegener.* **2014**, *9*, 36. [CrossRef] [PubMed]
213. Campbell, S.C.; Wisniewski, P.J.; Noji, M.; McGuinness, L.R.; Häggblom, M.M.; Lightfoot, S.A.; Joseph, L.B.; Kerkhof, L.J. The Effect of Diet and Exercise on Intestinal Integrity and Microbial Diversity in Mice. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0150502. [CrossRef] [PubMed]
214. Denou, E.; Marcinko, K.; Surette, M.G.; Steinberg, G.R.; Schertzer, J.D. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2016**, *310*, E982–E993. [CrossRef]
215. Portincasa, P.; Bonfrate, L.; Vacca, M.; De Angelis, M.; Farella, I.; Lanza, E.; Khalil, M.; Wang, D.Q.; Sperandio, M.; Di Ciaula, A. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 1105. [CrossRef] [PubMed]
216. Cheng, R.; Zhu, H.; Sun, Y.; Hang, T.; Zhang, M. The modified outer membrane protein Amuc_1100 of Akkermansia muciniphila improves chronic stress-induced anxiety and depression-like behavior in mice. *Food Funct.* **2022**, *13*, 10748–10758. [CrossRef] [PubMed]
217. McGaughey, K.D.; Yilmaz-Swenson, T.; Elsayed, N.M.; Cruz, D.A.; Rodriguiz, R.M.; Kritzer, M.D.; Peterchev, A.V.; Roach, J.; Wetsel, W.C.; Williamson, D.E. Relative abundance of Akkermansia spp. and other bacterial phylotypes correlates with anxiety- and depressive-like behavior following social defeat in mice. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 3281. [CrossRef] [PubMed]
218. Ma, W.; Song, J.; Wang, H.; Shi, F.; Zhou, N.; Jiang, J.; Xu, Y.; Zhang, L.; Yang, L.; Zhou, M. Chronic paradoxical sleep deprivation-induced depression-like behavior, energy metabolism and microbial changes in rats. *Life Sci.* **2019**, *225*, 88–97. [CrossRef]
219. Everard, A.; Belzer, C.; Geurts, L.; Ouwerkerk, J.P.; Druart, C.; Bindels, L.B.; Guiot, Y.; Derrien, M.; Muccioli, G.G.; Delzenne, N.M.; et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 9066–9071. [CrossRef]
220. Louis, P.; Flint, H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ. Microbiol.* **2017**, *19*, 29–41. [CrossRef]
221. Parada Venegas, D.; De la Fuente, M.K.; Landskron, G.; González, M.J.; Quera, R.; Dijkstra, G.; Harmsen, H.J.M.; Faber, K.N.; Hermoso, M.A. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 277. [CrossRef]
222. Bressa, C.; Bailén-Andrino, M.; Pérez-Santiago, J.; González-Soltero, R.; Pérez, M.; Montalvo-Lominchar, M.G.; Maté-Muñoz, J.L.; Domínguez, R.; Moreno, D.; Larrosa, M. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0171352. [CrossRef]
223. Clarke, S.F.; Murphy, E.F.; O'Sullivan, O.; Lucey, A.J.; Humphreys, M.; Hogan, A.; Hayes, P.; O'Reilly, M.; Jeffery, I.B.; Wood-Martin, R.; et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* **2014**, *63*, 1913–1920. [CrossRef]
224. Munukka, E.; Ahtiainen, J.P.; Puigbó, P.; Jalkanen, S.; Pahkala, K.; Keskitalo, A.; Kujala, U.M.; Pietilä, S.; Hollmén, M.; Elo, L.; et al. Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 2323. [CrossRef] [PubMed]
225. Fernández, J.; Fernández-Sanjurjo, M.; Iglesias-Gutiérrez, E.; Martínez-Camblor, P.; Villar, C.J.; Tomás-Zapico, C.; Fernández-García, B.; Lombó, F. Resistance and Endurance Exercise Training Induce Differential Changes in Gut Microbiota Composition in Murine Models. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 748854. [CrossRef] [PubMed]
226. Yu, S.; Wang, L.; Jing, X.; Wang, Y.; An, C. Features of gut microbiota and short-chain fatty acids in patients with first-episode depression and their relationship with the clinical symptoms. *Front. Psychol.* **2023**, *14*, 1088268. [CrossRef] [PubMed]

227. Li, Z.; Lai, J.; Zhang, P.; Ding, J.; Jiang, J.; Liu, C.; Huang, H.; Zhen, H.; Xi, C.; Sun, Y.; et al. Multi-omics analyses of serum metabolome, gut microbiome and brain function reveal dysregulated microbiota-gut-brain axis in bipolar depression. *Mol. Psychiatry* **2022**, *27*, 4123–4135. [CrossRef]
228. Taniguchi, H.; Tanisawa, K.; Sun, X.; Kubo, T.; Hoshino, Y.; Hosokawa, M.; Takeyama, H.; Higuchi, M. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiol. Rep.* **2018**, *6*, e13935. [CrossRef] [PubMed]
229. Rupnik, M.; Wilcox, M.H.; Gerding, D.N. Clostridium difficile infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 526–536. [CrossRef]
230. Grosicki, G.J.; Fielding, R.A.; Lustgarten, M.S. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif. Tissue Int.* **2018**, *102*, 433–442. [CrossRef]
231. Nardone, O.M.; de Sire, R.; Petito, V.; Testa, A.; Villani, G.; Scaldaferri, F.; Castiglione, F. Inflammatory Bowel Diseases and Sarcopenia: The Role of Inflammation and Gut Microbiota in the Development of Muscle Failure. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 694217. [CrossRef]
232. Cani, P.D.; Possemiers, S.; Van de Wiele, T.; Guiot, Y.; Everard, A.; Rottier, O.; Geurts, L.; Naslain, D.; Neyrinck, A.; Lambert, D.M.; et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* **2009**, *58*, 1091–1103. [CrossRef]
233. Siddharth, J.; Chakrabarti, A.; Pannérec, A.; Karaz, S.; Morin-Rivron, D.; Masoodi, M.; Feige, J.N.; Parkinson, S.J. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats. *Aging* **2017**, *9*, 1698–1720. [CrossRef]
234. Maruta, H.; Yamashita, H. Acetic acid stimulates G-protein-coupled receptor GPR43 and induces intracellular calcium influx in L6 myotube cells. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0239428. [CrossRef] [PubMed]
235. Yin, Y.; Guo, Q.; Zhou, X.; Duan, Y.; Yang, Y.; Gong, S.; Han, M.; Liu, Y.; Yang, Z.; Chen, Q.; et al. Role of brain-gut-muscle axis in human health and energy homeostasis. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 947033. [CrossRef] [PubMed]
236. Liu, Y.; Shen, T.; Randall, W.R.; Schneider, M.F. Signaling pathways in activity-dependent fiber type plasticity in adult skeletal muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.* **2005**, *26*, 13–21. [CrossRef] [PubMed]
237. Shin, J.; Nunomiya, A.; Kitajima, Y.; Dan, T.; Miyata, T.; Nagatomi, R. Prolyl hydroxylase domain 2 deficiency promotes skeletal muscle fiber-type transition via a calcineurin/NFATc1-dependent pathway. *Skelet. Muscle* **2016**, *6*, 5. [CrossRef]
238. Schiaffino, S.; Mammucari, C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: Insights from genetic models. *Skelet. Muscle* **2011**, *1*, 4. [CrossRef]
239. Verheggen, R.J.H.M.; Konstanti, P.; Smidt, H.; Hermus, A.R.M.M.; Thijssen, D.H.J.; Hopman, M.T.E. Eight-week exercise training in humans with obesity: Marked improvements in insulin sensitivity and modest changes in gut microbiome. *Obesity* **2021**, *29*, 1615–1624. [CrossRef]
240. Domingo, M.C.; Huletsky, A.; Boissinot, M.; Bernard, K.A.; Picard, F.J.; Bergeron, M.G. Ruminococcus gauvreauii sp. nov., a glycopeptide-resistant species isolated from a human faecal specimen. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2008**, *58 Pt 6*, 1393–1397. [CrossRef]
241. Schwiertz, A.; Hold, G.L.; Duncan, S.H.; Gruhl, B.; Collins, M.D.; Lawson, P.A.; Flint, H.J.; Blaut, M. Anaerostipes caccae gen. nov., sp. nov., a new saccharolytic, acetate-utilising, butyrate-producing bacterium from human faeces. *Syst. Appl. Microbiol.* **2002**, *25*, 46–51. [CrossRef]
242. Zhao, X.; Zhang, Z.; Hu, B.; Huang, W.; Yuan, C.; Zou, L. Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 765. [CrossRef]
243. Scheiman, J.; Luber, J.M.; Chavkin, T.A.; MacDonald, T.; Tung, A.; Pham, L.D.; Wibowo, M.C.; Wurth, R.C.; Punthambaker, S.; Tierney, B.T.; et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 1104–1109. [CrossRef] [PubMed]
244. Sales, K.M.; Reimer, R.A. Unlocking a novel determinant of athletic performance: The role of the gut microbiota, short-chain fatty acids, and "biotics" in exercise. *J. Sport. Health Sci.* **2023**, *12*, 36–44. [CrossRef]
245. Lee, Y.S.; Kim, T.Y.; Kim, Y.; Lee, S.H.; Kim, S.; Kang, S.W.; Yang, J.Y.; Baek, I.J.; Sung, Y.H.; Park, Y.Y.; et al. Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development. *Cell Host Microbe* **2018**, *24*, 833–846.e836. [CrossRef] [PubMed]
246. Ranganathan, P.; Shanmugam, A.; Swafford, D.; Suryawanshi, A.; Bhattacharjee, P.; Hussein, M.S.; Koni, P.A.; Prasad, P.D.; Kurago, Z.B.; Thangaraju, M.; et al. GPR81, a Cell-Surface Receptor for Lactate, Regulates Intestinal Homeostasis and Protects Mice from Experimental Colitis. *J. Immunol.* **2018**, *200*, 1781–1789. [CrossRef] [PubMed]
247. Huangfu, L.X.; Cai, X.T.; Yang, J.N.; Wang, H.C.; Li, Y.X.; Dai, Z.F.; Yang, R.L.; Lin, X.H. Irisin attenuates inflammation in a mouse model of ulcerative colitis by altering the intestinal microbiota. *Exp. Ther. Med.* **2021**, *22*, 1433. [CrossRef]
248. Liu, Q.; Zhu, Y.; Li, G.; Guo, T.; Jin, M.; Xi, D.; Wang, S.; Liu, X.; Guo, S.; Liu, H.; et al. Irisin ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by modulating gut microbiota and intestinal permeability in rats. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0291022. [CrossRef]
249. Kwon, J.; Kim, B.; Lee, C.; Joung, H.; Kim, B.K.; Choi, I.S.; Hyun, C.K. Comprehensive amelioration of high-fat diet-induced metabolic dysfunctions through activation of the PGC-1α pathway by probiotics treatment in mice. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0228932. [CrossRef]

250. Liu, X.; Hu, Q.; Xu, T.; Yuan, Q.; Hu, N.; Sun, W.; Bai, Y.; Liu, L.; Feng, J.; Yi, Q. Fndc5/irisin deficiency leads to dysbiosis of gut microbiota contributing to the depressive-like behaviors in mice. *Brain Res.* **2023**, *1819*, 148537. [CrossRef]
251. Tabone, M.; Bressa, C.; García-Merino, J.A.; Moreno-Pérez, D.; Van, E.C.; Castelli, F.A.; Fenaille, F.; Larrosa, M. The effect of acute moderate-intensity exercise on the serum and fecal metabolomes and the gut microbiota of cross-country endurance athletes. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 3558. [CrossRef]
252. Merino, E.; Jensen, R.A.; Yanofsky, C. Evolution of bacterial trp operons and their regulation. *Curr. Opin. Microbiol.* **2008**, *11*, 78–86. [CrossRef]
253. Manaf, F.A.; Lawler, N.G.; Peiffer, J.J.; Maker, G.L.; Boyce, M.C.; Fairchild, T.J.; Broadhurst, D. Characterizing the plasma metabolome during and following a maximal exercise cycling test. *J. Appl. Physiol. (1985)* **2018**, *125*, 1193–1203. [CrossRef] [PubMed]
254. Joisten, N.; Kummerhoff, F.; Koliamitra, C.; Schenk, A.; Walzik, D.; Hardt, L.; Knoop, A.; Thevis, M.; Kiesl, D.; Metcalfe, A.J.; et al. Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exerc. Immunol. Rev.* **2020**, *26*, 24–42. [PubMed]
255. Glavin, G.B.; Bose, R.; Pinsky, C. Kynurenic acid protects against gastroduodenal ulceration in mice injected with extracts from poisonous Atlantic shellfish. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **1989**, *13*, 569–572. [CrossRef] [PubMed]
256. Tiszlavicz, Z.; Németh, B.; Fülöp, F.; Vécsei, L.; Tápai, K.; Ocsovszky, I.; Mándi, Y. Different inhibitory effects of kynurenic acid and a novel kynurenic acid analogue on tumour necrosis factor-α (TNF-α) production by mononuclear cells, HMGB1 production by monocytes and HNP1-3 secretion by neutrophils. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2011**, *383*, 447–455. [CrossRef]
257. Martin, K.S.; Azzolini, M.; Lira Ruas, J. The kynurenine connection: How exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis, the immune system, and the brain. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2020**, *318*, C818–C830. [CrossRef] [PubMed]
258. Divorty, N.; Mackenzie, A.E.; Nicklin, S.A.; Milligan, G. G protein-coupled receptor 35: An emerging target in inflammatory and cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.* **2015**, *6*, 41. [CrossRef] [PubMed]
259. Wang, J.; Simonavicius, N.; Wu, X.; Swaminath, G.; Reagan, J.; Tian, H.; Ling, L. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 22021–22028. [CrossRef]
260. Kang, C.S.; Ban, M.; Choi, E.J.; Moon, H.G.; Jeon, J.S.; Kim, D.K.; Park, S.K.; Jeon, S.G.; Roh, T.Y.; Myung, S.J.; et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially Akkermansia muciniphila, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e76520. [CrossRef]
261. Siqueira, I.R.; Palazzo, R.P.; Cechinel, L.R. Circulating extracellular vesicles delivering beneficial cargo as key players in exercise effects. *Free Radic. Biol. Med.* **2021**, *172*, 273–285. [CrossRef]
262. Dos Santos, J.A.C.; Veras, A.S.C.; Batista, V.R.G.; Tavares, M.E.A.; Correia, R.R.; Suggett, C.B.; Teixeira, G.R. Physical exercise and the functions of microRNAs. *Life Sci.* **2022**, *304*, 120723. [CrossRef] [PubMed]
263. Mei, T.; Liu, Y.; Wang, J.; Zhang, Y. miR-340-5p: A potential direct regulator of Nrf2 expression in the post-exercise skeletal muscle of mice. *Mol. Med. Rep.* **2019**, *19*, 1340–1348. [CrossRef] [PubMed]
264. Packer, N.; Hoffman-Goetz, L. Apoptotic and inflammatory cytokine protein expression in intestinal lymphocytes after acute treadmill exercise in young and old mice. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **2012**, *52*, 202–211.
265. Hoffman-Goetz, L.; Pervaiz, N.; Packer, N.; Guan, J. Freewheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes. *Brain Behav. Immun.* **2010**, *24*, 1105–1115. [CrossRef] [PubMed]
266. Motiani, K.K.; Collado, M.C.; Eskelinen, J.J.; Virtanen, K.A.; Löyttyniemi, E.; Salminen, S.; Nuutila, P.; Kalliokoski, K.K.; Hannukainen, J.C. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2020**, *52*, 94–104. [CrossRef]
267. Donoso, F.; Cryan, J.F.; Olavarría-Ramírez, L.; Nolan, Y.M.; Clarke, G. Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2023**, *113*, 246–259. [CrossRef]
268. Quiroga, R.; Nistal, E.; Estébanez, B.; Porras, D.; Juárez-Fernández, M.; Martínez-Flórez, S.; García-Mediavilla, M.V.; de Paz, J.A.; González-Gallego, J.; Sánchez-Campos, S.; et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Exp. Mol. Med.* **2020**, *52*, 1048–1061. [CrossRef]
269. Chevalier, G.; Siopi, E.; Guenin-Macé, L.; Pascal, M.; Laval, T.; Rifflet, A.; Boneca, I.G.; Demangel, C.; Colsch, B.; Pruvost, A.; et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6363. [CrossRef]
270. Dohnalová, L.; Lundgren, P.; Carty, J.R.E.; Goldstein, N.; Wenski, S.L.; Nanudorn, P.; Thiengmag, S.; Huang, K.P.; Litichevskiy, L.; Descamps, H.C.; et al. A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise. *Nature* **2022**, *612*, 739–747. [CrossRef]
271. Ellingsgaard, H.; Hauselmann, I.; Schuler, B.; Habib, A.M.; Baggio, L.L.; Meier, D.T.; Eppler, E.; Bouzakri, K.; Wueest, S.; Muller, Y.D.; et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1481–1489. [CrossRef]
272. Kim, Y.K.; Kim, O.Y.; Song, J. Alleviation of Depression by Glucagon-Like Peptide 1 Through the Regulation of Neuroinflammation, Neurotransmitters, Neurogenesis, and Synaptic Function. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 1270. [CrossRef]
273. Boisseau, N.; Barnich, N.; Koechlin-Ramonatxo, C. The Nutrition-Microbiota-Physical Activity Triad: An Inspiring New Concept for Health and Sports Performance. *Nutrients* **2022**, *14*, 924. [CrossRef] [PubMed]

274. Dupuit, M.; Chavanelle, V.; Chassaing, B.; Perriere, F.; Etienne, M.; Plissonneau, C.; Boscaro, A.; Barnich, N.; Pialoux, V.; Maugard, T.; et al. The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet. *Nutrients* **2021**, *13*, 1569. [CrossRef] [PubMed]
275. Plissonneau, C.; Capel, F.; Chassaing, B.; Dupuit, M.; Maillard, F.; Wawrzyniak, I.; Combaret, L.; Dutheil, F.; Etienne, M.; Mairesse, G.; et al. High-Intensity Interval Training and α-Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated. *Nutrients* **2021**, *13*, 788. [CrossRef] [PubMed]
276. Chen, Y.M.; Wang, I.L.; Zhu, X.Y.; Chiu, W.C.; Chiu, Y.S. Red Clover Isoflavones Influence Estradiol Concentration, Exercise Performance, and Gut Microbiota in Female Mice. *Front. Nutr.* **2021**, *8*, 623698. [CrossRef]
277. Przewłócka, K.; Folwarski, M.; Kaczmarczyk, M.; Skonieczna-Żydecka, K.; Palma, J.; Bytowska, Z.K.; Kujach, S.; Kaczor, J.J. Combined probiotics with vitamin D. *Front. Nutr.* **2023**, *10*, 1256226. [CrossRef]
278. Bonomini-Gnutzmann, R.; Plaza-Díaz, J.; Jorquera-Aguilera, C.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Rodríguez-Rodríguez, F. Effect of Intensity and Duration of Exercise on Gut Microbiota in Humans: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 9518. [CrossRef]
279. Nearing, J.T.; Douglas, G.M.; Hayes, M.G.; MacDonald, J.; Desai, D.K.; Allward, N.; Jones, C.M.A.; Wright, R.J.; Dhanani, A.S.; Comeau, A.M.; et al. Microbiome differential abundance methods produce different results across 38 datasets. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 342. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ANEXO B – ARTIGO DE REVISÃO: SHARED MECHANISMS IN DEMENTIA AND DEPRESSION: THE MODULATORY ROLE OF PHYSICAL EXERCISE

Shared mechanisms in dementia and depression: the modulatory role of physical exercise

Manuscrito completo referente a revisão de literatura publicada no periódico Journal of Neurochemistry

Pedro Borges de Souza, Ana Lúcia S. Rodrigues, Fernanda G. De Felice

---

Fator de Impacto: 4.0 (JCR 2024)

Check for updates

Journal of Neurochemistry

WILEY

SPECIAL ISSUE Shared Neurochemical Mechanisms of Comorbidities in Brain Diseases

Journal of Neurochemistry JNC

REVIEW OPEN ACCESS

Shared Mechanisms in Dementia and Depression: The Modulatory Role of Physical Exercise

Pedro Borges de Souza[1] | Ana Lúcia S. Rodrigues[1] | Fernanda G. De Felice[2,3,4]

[1]Center of Biological Sciences, Department of Biochemistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil | [2]Centre for Neuroscience Studies, Department of Biomedical and Molecular Sciences & Department of Psychiatry, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada | [3]D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, RJ, Brazil | [4]Institute of Medical Biochemistry Leopoldo de Meis, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Correspondence: Ana Lúcia S. Rodrigues (alsrodri@gmail.com) | Fernanda G. De Felice (fernanda.defelice@queensu.ca)

Received: 7 February 2025 | **Revised:** 17 July 2025 | **Accepted:** 21 July 2025

Funding: This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina, the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (312215/2021-5 and 467546/2014-2).

Keywords: brain atrophy | dementia | depression | HPA axis dysfunction | neuroinflammation | physical exercise

ABSTRACT

Dementia and depression are two prevalent disorders that warrant significant attention due to their high prevalence and substantial contribution to the global burden of disease. Depression has a high incidence in the elderly and is considered a risk factor for the development of dementia, being a promising target for dementia prevention strategies. Additionally, dementia and depression share common mechanisms through which they manifest pathologically. This review addresses the potential shared mechanisms between dementia and depression, including hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis dysfunction, brain atrophy (mainly hippocampus and prefrontal cortex), cognitive decline, and neuroinflammation. It also explores the therapeutic potential of physical exercise in modulating these shared pathways, highlighting its role as a non-pharmacological intervention for the treatment and prevention of both disorders. The review also explores the muscle–brain crosstalk and the intracellular pathways through which physical exercise exerts its effects.

Abbreviations: 3xTg-AD, homozygous triple transgenic AD mice; Aβ, amyloid-β; ABI3, ABI family member 3; ACh, acetylcholine; AChE, acetylcholinesterase; AChEIs, AChE inhibitors; ACTH, adrenocorticotropic hormone; AD, Alzheimer's disease; Akt, protein kinase B; AMPK, AMP-activated protein kinase; APOE, apolipoprotein E; APP, amyloid precursor protein; APP/PS1, mice harboring expressing a chimeric mouse/human amyloid precursor protein and a mutant human presenilin 1; APPswe/PS1dE9, mice harboring the Swedish APP mutation and deletion of the exon 9 of presenilin-1; Bax, Bcl-2–associated X protein; Bcl-2, B-cell lymphoma 2; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CA, cornu ammonis; CNS, central nervous system; CREB, cAMP response element-binding protein; CRH, corticotropin-releasing hormone; CRP, C-reactive protein; CRS, chronic restraint stress; CUS, chronic unpredictable stress; DG, dentate gyrus; ERK, extracellular signal-regulated kinase; GCs, glucocorticoids; FMRP, fragile X messenger ribonucleoprotein 1; FNDC5, fibronectin type III domain-containing 5; GSK-3, glycogen synthase kinase-3; GWAS, genome-wide association studies; HIIT, high-intensity interval training; HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal; Iba-1, ionized calcium-binding adaptor molecule 1; IFN-γ, interferon gamma; IL, interleukin; IGF-1, insulin growth factor 1; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; MCI, mild cognitive impairment; mPFC, medial prefrontal cortex; mTOR, mechanistic target of the rapamycin; NFTs, neurofibrillary tangles; NF-κB, nuclear factor kappa B; NLRP3, NACHT-, LRR- and pyrin (PYD)-domain-containing protein 3; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PFC, prefrontal cortex; PGC-1α, proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α; p-GSK-3β-Ser9, GSK-3β phosphorylated at Serine 9; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinases; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; PLCG2, phospholipase Cγ2; PSD-95, postsynaptic density protein 95; PTK2B, protein tyrosine kinase 2β; SNAP91, synaptosome-associated protein 91; SNRIs, serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TCA, tricyclic antidepressants; TLR, toll-like receptor; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; TREM2, triggering receptor expressed on myeloid cells 2; TXNIP, thioredoxin interacting protein; VEGF, vascular endothelial growth factor.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Journal of Neurochemistry* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of International Society for Neurochemistry.

1 | Contextual Background of Dementia and Depression

Dementia is a leading cause of neurological disability worldwide, negatively impacting quality of life, global functioning, physical health, and significantly increasing morbidity and mortality (Nichols et al. 2022; van der Flier et al. 2023). Dementia affected more than 57.4 million people worldwide in 2019, and this number is expected to rise to 152.8 million by 2050 (Nichols et al. 2022). Importantly, the prevalence of dementia is predicted to increase in parallel with rising life expectancy and the aging of the global population (Nichols et al. 2022). Among the causes of dementia, Alzheimer's disease (AD) is the most common, accounting for about half of all cases (van der Flier et al. 2023).

Approximately 35% of dementia cases have been attributed to a combination of risk factors, including education level up to the age of 11–12years, hypertension in midlife, obesity in midlife, hearing loss, depression in late life, diabetes, physical inactivity, smoking, and social isolation (Livingston et al. 2020). A life course model of dementia shows that some factors can decrease the risk of dementia, as follows: depression or social isolation (4%), physical inactivity (2%), hypertension (2%), diabetes (1%), and obesity (1%) (Dafsari and Jessen 2020; Livingston et al. 2020). Some cases of dementia may therefore be preventable, as some of these factors are modifiable.

The relationship between dementia and depression has been indicated by several studies, since depression is a risk factor for dementia (Byers and Yaffe 2011; Leung et al. 2021). Depression is a prevalent psychiatric disorder worldwide and is among the leading contributors to the global burden of disease (Marx et al. 2023). Approximately 280 million people globally suffer from depression, and it is estimated that 5.7% of adults over the age of 60 experience depression (World Health Organization 2023). The occurrence of depressive symptoms in dementia differs with the severity of the disease, with 38% in mild dementia, 41% in moderate dementia, and 37% in severe dementia (Leung et al. 2021). Depressive symptoms often precede mild cognitive impairment (MCI) and the onset of dementia. Accordingly, depression is considered a prodromal marker for the development of dementia (Elser et al. 2023; Wallensten et al. 2023).

Despite the well-established connection between depression and dementia, their shared mechanisms have not yet been fully established. However, hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis dysfunction, hippocampal atrophy, and neuroinflammation are possible shared mechanisms of these two neurological conditions (Figure 1) (Dafsari and Jessen 2020; Santos et al. 2018; White et al. 2023; Zajkowska et al. 2022).

In this review, we provide evidence on the neuroprotective effect of physical exercise in shared mechanisms of depression and dementia. To this end, a comprehensive search of publications on PubMed using the words physical exercise, dementia, depression, neuroinflammation, hippocampal atrophy, HPA axis, and neuroprotection was performed. Understanding the biological

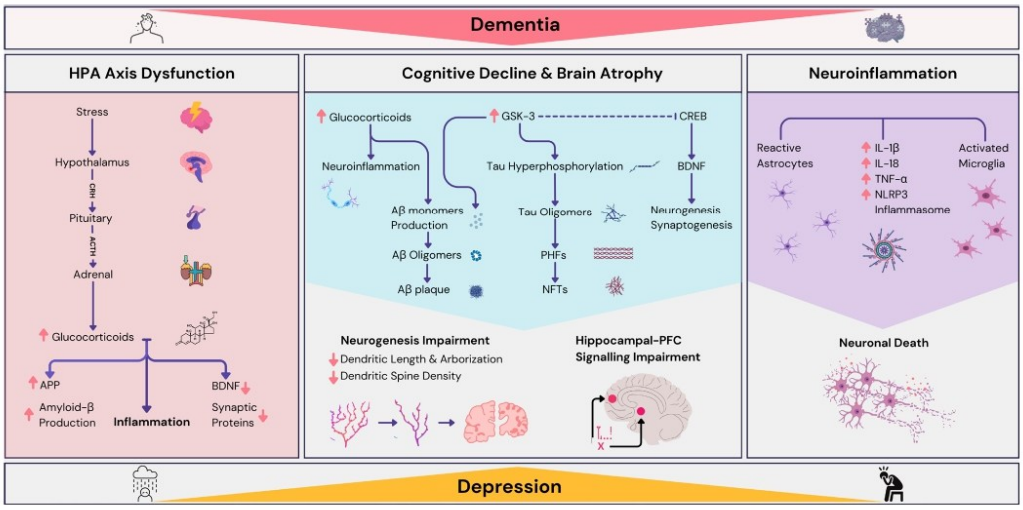


FIGURE 1 | Potential shared mechanisms in dementia and depression. Overactivation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis by stressors has been shown to lead to dysfunction and an increase in glucocorticoid levels. This, in turn, has been shown to lead to increases in amyloid precursor protein (APP), amyloid-β (Aβ) production and inflammation, as well as reduction in synaptic proteins. Neuroinflammation, a hallmark feature of both dementia and depression, involves the activation of microglial and astrocytic cells, leading to the production of pro-inflammatory cytokines and the activation of the NLRP3 inflammasome, resulting in neuronal death. The interplay between HPA axis dysfunction, neuroinflammation, and elevated protein activity, such as GSK-3β, contributes to the development of Aβ plaques and neurofibrillary tangles (NFTs). These events ultimately result in impaired neurogenesis, leading to cognitive decline and hippocampal and PFC atrophy, as well as hippocampal-PFC signaling impairment.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Sousa - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

effects and molecular mechanisms of physical exercise can guide public health policies to adopt this non-pharmacological strategy to prevent and/or mitigate the neural damage induced by dementia and depression.

2 | Shared Mechanisms in Dementia and Depression

2.1 | HPA Axis Dysfunction

The HPA axis represents a primary stress response system that enables adaptation to aversive physiological and psychological stimuli. This process is mediated by the release of corticotropin-releasing hormone (CRH) by neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, which stimulates the anterior pituitary gland to produce adrenocorticotropic hormone (ACTH) (dos Santos et al. 2024; Smith and Vale 2006). ACTH, in turn, stimulates the adrenal cortex to synthesize and secrete glucocorticoids (GCs) into circulation. These GCs regulate adaptive physiological changes through ubiquitously distributed intracellular receptors. However, hyperactivation of the HPA axis may contribute to the pathogenesis of several diseases (dos Santos et al. 2024; Smith and Vale 2006).

HPA dysfunction represents a substantial disruption in the hormonal system, occurring in individuals with dementia and depression. In humans, hyperactivation of the HPA axis results in a sustained increase in the GC cortisol (Canet et al. 2019; Ouanes and Popp 2019). High cortisol levels have been correlated with both dementia and depression, as well as the presence of symptoms associated with these conditions, including cognitive and memory deficits (Canet et al. 2019; Ouanes and Popp 2019). In addition, elevated cortisol levels can lead to the onset of dementia and depression (White et al. 2023; Zajkowska et al. 2022). Furthermore, plasma cortisol levels were found to predict hippocampal atrophy, with subjects exhibiting higher cortisol levels demonstrating a more rapid decline in hippocampal volume over time (White et al. 2023). Similarly, an association has been identified between plasma cortisol levels and amyloid-β (Aβ) brain burden, as measured in vivo (Toledo et al. 2012). The correlation between altered serum cortisol levels of major depressive disorder patients at baseline and serum Aβ42 levels and Aβ40/Aβ42 ratio in the follow-up represents a risk factor for future onset of AD (Ishijima et al. 2018). Another study also reported elevated salivary cortisol concentrations in the high-stress, apolipoprotein E (APOE)-ε4 positive subject group (Peavy et al. 2007).

Disruption of the hippocampal–prefrontal cortex (PFC) circuit is also observed in cases of HPA axis dysfunction and stress (Pizzagalli and Roberts 2022; Yadav et al. 2024). The PFC exerts top-down control over the hippocampus, thereby enabling cognitive processes, such as spatial working memory and memory consolidation (Jobson et al. 2021; Ruggiero et al. 2021; Yadav et al. 2024). As demonstrated in the literature, the deactivation of the PFC during the learning process results in impaired task performance in both spatial and non-spatial learning domains (Yadav et al. 2024). The diminished activation of the ventrolateral PFC and dorsolateral PFC has been shown to intensify the symptoms of depression (Disner et al. 2011). Additionally, medial PFC (mPFC) circuits in AD uniquely disconnect from the hippocampus, potentially impacting symptomatic memory deterioration (Jobson et al. 2021). Two studies using the chronic unpredictable stress (CUS) depression model observed the effects of stress on the hippocampal-PFC circuit. One study found a weaker long-term potentiation induction and reduced theta phase synchrony in the ventral cornu ammonis (CA) 1-to-mPFC circuit compared with the control group (Zheng and Zhang 2015). Similarly, another study found that local field potential oscillation was lower in CUS rats than in the control group in the beta and gamma frequency ranges. The research also found that either high-frequency stimulation with low-intensity or low-frequency stimulation with high intensity in the ventromedial PFC induced an antidepressant-like effect in rats subjected to CUS (Jia et al. 2019). Furthermore, the administration of GC receptor agonist into the mPFC of rats significantly impaired working memory performance, as assessed by reduced task accuracy (Barsegyan et al. 2010). A study that subjected mice to maternal separation during the postnatal days 2–20 reported a reduction in the expression of pre- and postsynaptic protein in inhibitory neurons, as well as a decrease in the number of GAD67-positive interneurons and inhibitory synapses in the mPFC of 9-week-old mice. In addition, maternal separation has been demonstrated to impair social behavior related to social recognition, a process closely linked to the mPFC (Ohta et al. 2020).

Other in vitro and in vivo studies have also reported the effects of GCs and stress in models of dementia and depression. In dissociated cell cultures of rat hippocampus, elevated levels of GCs have been shown to accelerate hippocampal atrophy and enhance Aβ toxicity (Goodman et al. 1996). Exposure to GC has also been demonstrated to increase Aβ production by upregulating the expression of amyloid precursor protein (APP) and β-site APP-cleaving enzyme 1 in primary cultures of astrocytes and astrocytes of both normal and middle-aged mice (Wang et al. 2011). Elevation of corticosterone levels induced by maternal separation in rats has also been associated with increases in Aβ40 and Aβ42 levels and decreases in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptic proteins synaptophysin and postsynaptic density protein 95 (PSD-95) immunocontent, in addition to a decrease in cell number in the hippocampus (Martisova et al. 2013). Further corroborating the relationship between disrupted HPA axis and dementia, homozygous triple transgenic AD (3xTg-AD) mice, which contain three mutations associated with familial AD (PS1M146V, APPswe, and tauP301L) have been shown to exhibit an activated HPA axis, with altered mRNA levels of mineralocorticoid and GC receptors in the hippocampus (Hebda-Bauer et al. 2012). Chronic stress and GC treatment also induce alterations in the content and phosphorylation of the tau protein in the hippocampus and PFC, which is the first step in the formation of neurofibrillary tangles (NFTs) (Carroll et al. 2011; Sotiropoulos et al. 2011; Yang et al. 2014). It is important to highlight that the Tg2576 mice, which exacerbate Aβ accumulation, and the P301S mutation (PS19) mice model, which displays tau hyperphosphorylation, exhibit an elevated HPA stress response in the absence of

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

stress (Carroll et al. 2011). In summary, evidence from human, in vitro, and in vivo studies indicates that HPA axis hyperactivity is a probable predictor of AD development. Moreover, hyperactivation of the HPA axis during the course of the disease contributes to the subsequent deterioration of cognitive function, the advancement of the disease, and the intensification of clinical symptoms over time.

2.2 | Cognitive Decline and Brain Atrophy

Cognitive decline is an intrinsic feature of both dementia and depression, serving as a defining characteristic of these disorders (Hugo and Ganguli 2014; Yin et al. 2024). The presence of dementia or MCI is a significant risk factor for the development of depressive symptoms. Conversely, a considerable proportion of individuals with depression exhibit signs of MCI, with depressive symptoms being particularly associated with amnestic MCI (Ismail et al. 2017). In addition, individuals with β-amyloid-positive cerebrospinal fluid and a history of depressive symptoms are more susceptible to cognitive decline and the development of AD, as evidenced by faster brain atrophy and cognitive decline (Zhang, Tan, et al. 2025).

In this scenario, hippocampal atrophy may account for the observed association between cognitive impairment in dementia and depression. Hippocampal atrophy is one of the primary and earliest markers observed in dementia, particularly in AD (van de Pol et al. 2006). Similarly, reduced hippocampal volume is probably the most commonly observed structural neuroimaging finding associated with depression (Santos et al. 2018). Accordingly, the hippocampus is a brain structure directly linked to cognition and mood. Particularly, the dentate gyrus, which is part of the hippocampal formation, possesses the capacity for continuous neurogenesis, whereby new neurons develop into mature neurons and functionally integrate into existing neural circuits (Anacker and Hen 2017).

The potential mechanisms underlying hippocampal atrophy can be related to stress-induced increases in GCs, via activation of the HPA axis, and reductions in neurotrophic factors, which together lead to reduced hippocampal neurogenesis. This, in turn, leads to impairments in hippocampal synaptic plasticity and morphological neuroplasticity, ultimately culminating in cognitive deficits (Wiels et al. 2020). For example, a study conducted on subjects with amnestic MCI demonstrated that plasma cortisol levels were predictive of greater hippocampal atrophy. Participants with higher cortisol exhibited a faster decline in hippocampal volume over time (White et al. 2023). Protocols involving chronic stress or corticosterone/GC treatment in rodents have demonstrated a decrease in neurogenesis and gliogenesis, deficits in cell proliferation and differentiation, and cell survival in the hippocampus (Duman and Aghajanian 2012; Leschik et al. 2021). In addition, stress exposure can lead to a reduction in apical dendritic length and branching, as well as a decline in spine density in mPFC, CA1, and CA3 pyramidal neurons in the hippocampus (Duman and Duman 2015; Qiao et al. 2016). Imaging studies have also demonstrated an association between a history of early-life stress and volumetric decline in the hippocampus and mPFC (Belleau et al. 2019).

Another important mechanism contributing to neurogenesis impairment, which in turn results in cognitive decline and hippocampal atrophy in dementia and depression, is the overexpression/lower inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). GSK-3 is a ubiquitous protein kinase with a multitude of functions, particularly in the neurons, and is presented in two isoforms: GSK-3α and GSK-3β. GSK-3β can be phosphorylated at Serine 9 (p-GSK-3β-Ser9), which inhibits the ability of GSK-3 to phosphorylate its primed substrates and exert its effects (Li and Jope 2010). Indeed, the overexpression of GSK-3 has been linked to several pathological processes, including tau hyperphosphorylation, regulation of γ-secretase, and increases in Aβ production (Lauretti et al. 2020). It has also been observed to induce inflammatory responses and memory impairment (Li and Jope 2010; Zhao et al. 2024).

A study conducted on elderly subjects observed an increase in GSK-3β activity in patients with AD presenting depressive symptoms or in those exhibiting mild dementia. These findings are accompanied by a reduction in BDNF levels in platelet-rich plasma of patients with AD at moderate-to-severe stages of dementia or in AD without depressive symptoms. Moreover, elevated GSK-3β activity in the peripheral blood of patients with AD has been demonstrated to be positively correlated with the severity of dementia. A lower level of phosphorylated GSK-3β was observed in patients with depressive disorders, and this was found to be associated with a higher severity of depression (Pláteník et al. 2014). In contrast, another study conducted with elderly patients with depression revealed significantly lower p-GSK-3β levels and lower GSK-3β ratio, suggesting increased GSK3B activity. Moreover, heightened GSK-3β activity has been documented in patients experiencing severe depressive episodes and cognitive impairment (Diniz et al. 2011). In line with these observations, GSK-3β mRNA expression in the postmortem hippocampus was found to be significantly elevated in the depression group when compared with the control group. These findings also revealed a substantial correlation between GSK-3β mRNA expression levels and nitric oxide synthase 1 (Oh et al. 2010). Additionally, rodent models have linked the overexpression or lower inhibition of GSK-3 with dementia models, particularly AD models, and depressive-like behavior (Cheng et al. 2016; Rodríguez-Matellán et al. 2020).

2.3 | Neuroinflammation

Neuroinflammation in the central nervous system (CNS) is a complex phenomenon that encompasses a multitude of physiological responses involving microglial and astrocytic cells, as well as the release of pro-inflammatory factors. Microglial activation represents an initial defense mechanism that occurs in response to an insult to the CNS. However, in conditions of chronic inflammation and sustained microglial activation, the activation of inflammatory signaling pathways results in decreased levels of BDNF, thereby impairing neuroplasticity-related mechanisms (Ahmad et al. 2022; Kouba et al. 2024). Therefore, neuroinflammation, particularly in brain areas involved in learning and memory, has been implicated in cognitive impairment that occurs in patients with dementia and/or depression. The activation of the NACHT-, LRR-, and pyrin

(PYD)-domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome in microglia represents a key event in neuroinflammation due to increased levels of interleukin (IL)-1β and IL-18 that perpetuate the inflammatory process in the CNS (Kouba et al. 2022).

In individuals with MDD, the increase in pro-inflammatory mediators, mainly C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), IL-1β and IL-6, are often elevated in the peripheral blood (Miller and Raison 2016). Similarly, increased levels of IL-1β and IL-6 have been reported in the cerebrospinal fluid of AD individuals (Blum-Degena et al. 1995). Furthermore, the process of aging is accompanied by an increase in the permeability of the blood–brain barrier. This increase in permeability facilitates the infiltration of peripheral immune cells into the CNS (Knox et al. 2022).

Increased levels of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus and PFC have been reported, both in animal and human studies (Belleau et al. 2019; Mittli 2023). Imaging studies in humans experiencing a major depressive episode observed enhanced neuroinflammation in the hippocampus and mPFC compared with healthy controls (Holmes et al. 2018; Setiawan et al. 2015). Similarly, enhanced neuroinflammation in the hippocampus, frontal cortex, and temporal cortex, as well as impaired memory in the attention and delayed domains, was observed in never-medicated patients with depression compared with healthy controls (Li et al. 2018). To assess the significance of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and the inflammatory imbalance, Yang et al. (2021), employed an IL-10 *knockout* mouse model. The results showed that the *knockout* mice exhibited depression- and anxiety-like behavior, as compared with their littermates. In addition, these animals showed a decrease in the expression of transient receptor potential canonical 5, a cationic membrane channel that induces a Ca^{2+}-permeability in mPFC, as well as an increase in IL-1β and IL-6 levels (Yang et al. 2021). In mice that exhibited a LPS-induced depressive-like behavior, the natural non-steroidal isoflavonoid formononetin reversed the depressive-like behavior, rebalanced microglia polarization, inhibited NLRP3 inflammasome, and enhanced microglial autophagy level in the PFC (Peng et al. 2025). LPS administration also increased IL-1β and IL-6 levels and reduced *Bdnf* mRNA in the hippocampus and PFC of C57BL/6 mice (Rezaei et al. 2024). Interestingly, chemogenetic activation of the hippocampus-mPFC pathway improved LPS-induced cognitive dysfunction in C57BL/6 mice (Ge et al. 2023).

It has been well established that peripheral pro-inflammatory mediators may reach the CNS, leading to microglial activation (Colonna and Butovsky 2017; Zrzavy et al. 2019). The degree and nature of microglial activation depend on the nature and severity of the insult. In general, microglia can assume a pro-inflammatory phenotype characterized by the thickening and retraction of its branches following exposure to pathogenic stimulus. Under this condition, microglia release pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species, leading to a cascade of inflammatory events that include astrocytic activation and neuronal injury (Kouba et al. 2022). These events are reported to occur in dementia and depressive states. However, in AD, the role of microglial activation in the pathogenesis of the disease has been debated. Baligács et al. (2024) provided some insight into this topic by showing that depletion of microglia before Aβ plaque deposition results in a decrease in plaque numbers and neuritic dystrophy, indicating their role in plaque initiation. On the contrary, in later stages, activated microglia compact plaques, limiting their toxicity, a finding that suggests a protective role for microglia in later stages of the disease (Baligács et al. 2024). A recent study conducted by Liu, Wang, et al. (2025), Liu, Xiao, et al. (2025) and Liu, Zhao, et al. (2025) showed that depression exacerbates AD pathology. In a 5xFAD model, mice that experienced learned helplessness-induced depressive-like behavior at a young age exhibit a significantly more pronounced Aβ burden, defined as Aβ deposition in the cortex and dentate gyrus, as well as Aβ-containing exosome spreading and cognitive deficit. The energy metabolism in microglia of depressed AD mice is reprogrammed, resulting in the production of a significant amount of lactate. This, in turn, caused the upregulation of outward-rectifying potassium channel Kv1.3 activity, facilitating the release of Aβ-containing exosome from microglia in the vicinity of Aβ plaque, thereby propagating AD pathology (Liu, Wang, et al. 2025).

Indeed, research has demonstrated a correlation between microglial activation and the formation of Aβ plaques. This association is believed to occur through a series of complex mechanisms, including the increased secretion of Aβ fragments, the release of modulatory proteins, such as γ-secretase, and the release of agents that facilitate the initial aggregation of Aβ, such as iron. The activation of microglia has been demonstrated to promote tau hyperphosphorylation, which in turn induces the formation of tau aggregates and leads to the formation of NFTs (Heneka et al. 2024; Zhang, Xiao, et al. 2023). There is also evidence that numerous inflammation-risk genes have been identified as exacerbating neuroinflammation in dementia. Genome-wide association studies (GWAS) have identified multiple genes that have been demonstrated to promote microglial activation and increase microglial response, including APOE4, phospholipase Cγ2 (PLCG2), triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2), protein tyrosine kinase 2β (PTK2B), CD33, and ABI family member 3 (ABI3). These genes have been associated with the development of dementia, suggesting that microglia-mediated innate immune response contributes directly to the development of this condition (Heneka et al. 2024; Newcombe et al. 2018; Sims et al. 2017).

The activation of microglia has been demonstrated to induce NF-kB signaling and result in NLRP3 inflammasome activation. NLRP3 inflammasome is a multi-molecule complex containing cytosolic NLRP3, adaptor protein ASC, and pro-caspase-1 precursor. When NLRP3 is activated, it modulates the activation of caspase-1, which, in turn, promotes the maturation of pro-IL-1β and pro-IL-18 into the active form (IL-1β and IL-18) in microglia. The excessive secretion of pro-inflammatory cytokines, a consequence of this process, contributes to the onset of dementia and depression (H. Wang et al. 2022). Furthermore, activated microglia have been shown to secrete extracellular vesicles that have been identified as responsible for the transportation and distribution of soluble toxic Aβ peptides. These Aβ peptides have been found to prompt the activation of toll-like receptor (TLR) 4, which, in turn, initiates the activation of the NLRP3 inflammasome. This, in turn, results in the release of inflammatory cytokines and the subsequent spread of neuroinflammation, leading to the development of dementia (Trotta et al. 2018).

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

In the same way, certain complement components, including C1q, C3, C4, and C5b-C9, have been identified as potential contributors to dementia and depression (Pillai 2022; Wu et al. 2019; Yang et al. 2020). The excessive activation of these complement components has been observed to result in the accumulation of Aβ plaques and NFT, which can lead to neuroinflammation and neurotoxicity (Yang et al. 2020). Complement receptor activation has been observed to synergize with other innate immune signaling pathways, such as TLRs, which have been implicated in the pathophysiology of dementia and depression (Alawieh et al. 2021; Heneka et al. 2024). Observations have indicated that the suppression or reduction of the expression of these complement components offers a neuroprotective effect, manifested as a prevention of neurodegeneration, loss of dendritic spines, and reduction of excessive microglial cell-mediated synapse loss. This suppression is accompanied by a reduction in the activation of microglia and astrocytes (Gao et al. 2023; Heneka et al. 2024; Yang et al. 2020; Zhang, Xiao, et al. 2023). Consequently, the modulation of complement cascades emerges as a significant therapeutic strategy in the management of dementia and depression.

3 | Possible Therapeutic Approaches for the Treatment of Dementia and Depression

3.1 | Pharmacological Strategies for Management

In light of the current global prevalence of dementia and depression, coupled with projections indicating an increased incidence of these disorders in the coming decades, a more profound comprehension of the correlation between these two conditions is imperative for the advancement of innovative strategies to prevent and treat these disorders. It is crucial to acknowledge that dementia is not a curable condition. Additionally, approximately 30% of patients do not achieve remission from depression, even after multiple treatment attempts. Some studies have already attempted to understand current pharmacotherapy, as well as new drug candidates in the management of dementia (reviewed in Zhang, Zhang, et al. 2024) and depression (reviewed in Cui et al. 2024).

The current pharmacotherapy for dementia is predicated on the utilization of acetylcholinesterase (AChE) inhibitors (AChEIs), which serve to enhance postsynaptic stimulation through the modulation of acetylcholine (ACh) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, which modulate glutamate transmission and dopamine receptors (Zhang, Zhang, et al. 2024). Conversely, the current pharmacotherapy for depression is predicated on the monoamine theory, which aims to augment monoamines (e.g., serotonin, dopamine, and norepinephrine) in the synaptic cleft. The most prevalent classes of antidepressants include tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (Cui et al. 2024). Notably, studies have indicated that antidepressant treatment in subjects with dementia may enhance their well-being and/or decelerate the progression of the disorder (Bartels et al. 2018; Khoury and Grossberg 2019; Zhang, Zheng, and Zhao 2023). However, these associations have not been consistently replicated in other studies (Bouter and Bouter 2022; Qin et al. 2022).

Research has demonstrated that SSRIs enhance serotonin signaling and have been linked to reduced Aβ plaque levels and burden in elderly individuals and murine models of AD (Cirrito et al. 2011; Sheline et al. 2014). SSRIs have also demonstrated the capacity to decrease plasma tau levels and restore metabolic activity in the dorsal raphe nucleus in patients with AD (Terstege et al. 2025). Moreover, subjects who received antidepressant treatment for 5 years exhibited diminished amyloid load (Cirrito et al. 2011). The soluble and insoluble forms of Aβ and tau are pivotal in determining the cognitive outcomes of AD. Antibodies designed to enhance the clearance of Aβ from the brain have been evaluated; however, it is important to note the risks associated with amyloid-related imaging abnormalities and the associated treatment costs (Boxer and Sperling 2023). The inhibition of GSK-3 also has a potential target due to its role in increasing Aβ load and tau hyperphosphorylation. Several studies using transgenic mice models of AD showed a cumulative reduction of tau hyperphosphorylation and alleviation of the AD cognitive/behavioral phenotype through GSK-3 inhibition (Basheer et al. 2023). The silencing of GSK-3β in the dentate gyrus has been observed to induce an antidepressant-like effect in mice (Omata et al. 2011), and the SSRI escitalopram may protect from tau hyperphosphorylation by activating protein kinase A (PKA) and involving the protein kinase B (Akt)/GSK-3β signaling pathway (Wang et al. 2016). In this regard, the inhibition of GSK-3 results in a reduction of both tau hyperphosphorylation and Aβ production which, in turn, leads to a decrease in neuroinflammation (Basheer et al. 2023).

Another potential mechanism by which antidepressants may exert their effects in the context of cognitive decline involves the enhancement of cognitive reserve. The concept of cognitive reserve was initially developed in the context of aging and dementia, but it has also been used recently as a potential protector against depression (Camprodon-Boadas et al. 2024; Stern 2012). Cognitive reserve is defined as the capacity of the brain to withstand a greater degree of adversity, whether from aging, diseases, or mental disorders, before the onset of clinical symptoms (Stern 2009). It has been observed that depressed subjects who have higher levels of cognitive reserve demonstrate enhanced cognitive performance when compared to the control group (Lin et al. 2020; Venezia et al. 2018). The hypothesis that cognitive reserve levels can be induced through the use of antidepressants is one that requires further investigation. Antidepressants have been demonstrated to induce neuroplasticity and cognition, particularly through chronic administration (Boldrini et al. 2009; Rosas-Sánchez et al. 2024). Neuroplasticity has been demonstrated to be directly associated with increased cognitive reserve, as evidenced by enhanced brain network dynamics (Savarimuthu and Ponniah 2024). In addition, research findings indicate that antidepressant administration enhances brain network dynamics in patients diagnosed with depression, in comparison with individuals who do not use antidepressants and those in the control group (Broeders et al. 2024). The enhanced resilience of individuals with higher levels of cognitive reserve, as evidenced by their ability to withstand more adversity before exhibiting clinical symptoms, can be attributed to a more efficient and flexible utilization of brain networks (Stern 2009,

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

2012). However, contradictory evidence suggests that cumulative benzodiazepine and antidepressant use in older adults without baseline cognitive impairment may lead to cognitive decline (Chandramouleeshwaran et al. 2024). Antidepressant use has been associated with accelerated cognitive decline in subjects with dementia compared with non-use. Furthermore, higher doses of SSRIs have been associated with an elevated risk of severe dementia (Mo et al. 2025).

Neuroinflammation represents a prominent target in the context of both depression and dementia. This hypothesis that antidepressant agents can modulate inflammatory responses has been postulated. For instance, SSRIs and SNRIs have been shown to reduce the expression of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF-α, in depressed subjects (Patel et al. 2023). In addition, in vitro and in vivo studies have demonstrated the capacity of SSRIs to reduce pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF-α, interferon gamma (IFN-γ), and IL-1β, while often increasing levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 (Dafsari and Jessen 2020; Patel et al. 2023). Furthermore, the SSRI fluoxetine has been observed to inhibit the NLRP3 inflammasome via the Akt/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and extracellular signal-regulated kinase (ERK)/STAT3 pathways in astrocytes derived from a sleep-deprived mouse model (Xia et al. 2018). It is noteworthy that several drugs studied for the treatment of dementia have, at least in part, anti-inflammatory activity (Zhang, Zhang, et al. 2024).

Despite the availability of treatments and attempts at new therapies, it is important to acknowledge that there is no cure or effective treatment for dementia (Zetterberg and Bendlin 2021). Similarly, current depression therapies have several limitations. These include the late onset of antidepressant effect, the adverse effects associated with the treatment, and the failure of approximately 30% of patients to remit from depression, even after multiple treatment attempts (Otte et al. 2016; Marx et al. 2023). In this scenario, new approaches have also been investigated for the treatment and/or prevention of both dementia and depression. Among these approaches, physical exercise has emerged as a prominent strategy.

3.2 | Physical Exercise

Physical exercise represents a powerful non-pharmacological strategy that is readily accessible to the general population. It is well documented that this strategy enhances overall quality of life and mitigates the impact of several diseases (Pedersen and Saltin 2015). In particular, physical exercise has been demonstrated to have a beneficial impact on mental health, with the potential to improve outcomes in a range of neurological and psychiatric disorders, including dementia and depression (de Almeida et al. 2020; Pearce et al. 2022; de Souza et al. 2023). Physical exercise has also been identified as a potential therapeutic tool for the prevention, delay, and treatment of cognitive decline, which is a hallmark of both depression and dementia. This is due to the fact that physical exercise has been shown to improve overall cognitive function (Aghjayan et al. 2022; Erickson et al. 2019; Garrett et al. 2024). However, there is no unanimous consensus among researchers regarding the impact of physical exercise on cognitive function. While some studies have observed a beneficial effect, others have either failed to detect an influence or have documented only a minor effect (Ciria et al. 2023; Liu, Zhao, et al. 2025). The discrepancies in findings regarding the effects of physical exercise may be due to the fact that different exercise training regimens elicit variable responses, while genetic and environmental factors can also be identified as contributing to the variability in the response to exercise training (Ross et al. 2019). In contrast, physical inactivity has been linked to an increased risk of developing depression and dementia (Y. Huang et al. 2020; Livingston et al. 2020).

Research has demonstrated that physical exercise effectively mitigates a range of physiological comorbidities associated with dementia and depression, including cardiovascular disease, obesity, diabetes, and hypertension (Pedersen and Saltin 2015; Zouhal et al. 2022). These health outcomes have the potential to occur prior to the onset of psychiatric diseases, thereby contributing to an increase in allostatic load. This, in turn, has been demonstrated to contribute to the development of dementia and depression. Accordingly, the practice of physical exercise has been shown to exert a preventive effect on the development of dementia and depression (De Felice et al. 2022; Livingston et al. 2020).

During physical exercise, the synthesis and release of exerkines, such as myokines (including irisin, cathepsin B, and IL-6), neurotrophic factors (such as BDNF, insulin growth factor 1 [IGF-1] and vascular endothelial growth factor [VEGF]), and adipose tissue-derived molecules (adiponectin) may contribute to the onset of neuromodulatory cascades (Pedersen 2019). These myokines and neurotrophic factors can act directly on the CNS, contributing to synaptic plasticity, neuronal differentiation, and neuronal health. Additionally, they exert indirect beneficial effects on the CNS by modulating the microbiota-gut-brain axis (de Souza et al. 2023).

3.2.1 | Physical Exercise and HPA Axis Dysfunction in Dementia and Depression

Several studies have sought to elucidate the mechanisms through which physical exercise exerts its beneficial effects on health. It is well reported that physical exercise enhances the levels of circulating GCs, in both humans and rodents, independently of gender (Caplin et al. 2021; Chen et al. 2017).

It is reported that a variety of acute exercise paradigms in humans (treadmill running, cycling, rowing, and competitive marathon running) and acute treadmill running exercise in rodents significantly increase cortisol and corticosterone levels, respectively (Chen et al. 2017). It is important to note that the greater the intensity of physical exercise, the greater the increase in circulating GCs. In a randomized clinical trial, young, healthy male participants were subjected to exercise on a treadmill at either 30%, 50%, or 70% of their heart rate reserve for 30 min. Subsequently, 45 min later, they were subjected to a psychosocial stress induction task (Trier Social Stress Test). It has been demonstrated that higher levels of salivary cortisol are associated with higher-intensity exercise. However, vigorous exercise (70% of heart rate reserve) elicited a dampened salivary cortisol response to the psychosocial stressor task, marked by lower

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Sousa - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

total cortisol levels, diminished reactivity, and faster recovery to baseline values as compared to less intense exercise (Caplin et al. 2021). These effects may be attributed to a GC negative feedback mechanism, which results in a dampened cortisol response when the subjects are subject to the stressor. Other compelling evidence of the influence of physical exercise on cortisol levels is presented by a systematic review that analyzed 10 randomized controlled trials examining the effect of physical exercise on cortisol levels and sleep quality. The findings indicated that physical exercise demonstrated moderate evidence of reducing cortisol levels, as well as low-certainty evidence of improving sleep quality. However, these results need attention, as the majority of studies evaluated physical exercise in breast cancer and included a limited number of males and no older adults (De Nys et al. 2022). Nevertheless, another systematic review from the same research group assessed the impact of physical activity on elderly subjects and demonstrated low- to moderate-quality evidence that regular physical activity beneficially reduces cortisol levels and increases dehydroepiandrosterone, a GC that counterbalances many of the negative effects of cortisol (De Nys et al. 2022). A systematic review also revealed that physical exercise reduces cortisol levels in subjects with depression. Cortisol levels were observed to decrease in the exercise group, and aerobic exercise was identified as the most effective type of physical exercise for reducing cortisol levels, with the greatest benefits observed when performed five times per week (Beserra et al. 2018).

The mechanisms by which physical exercise regulates the HPA axis and the release of GC have been extensively studied in several rodent models of stress. In a chronic restraint stress (CRS) model, 14 days of treadmill exercise prevented anxiety-like behavior through the maintenance of normal neural activity and axonal myelination in the mPFC. These results are accompanied by a modulation of the fragile X messenger ribonucleoprotein 1 (FMRP)/mechanistic target of the rapamycin (mTOR) pathway in the mPFC. Specifically, treadmill running exercise activates mTOR and mediates the brain RNA methylation, which inhibits the expression of FMRP (Yan et al. 2023). Similarly, another study from the same research group demonstrates that treadmill exercise also prevents anxiety-like behavior induced by CRS through an increase in circulating lactate and potentiating the lactylation of multiple synaptic proteins, particularly synaptosome-associated protein 91 (SNAP91) in the mPFC, which is a critical molecule for synaptic functions (Yan et al. 2024). Furthermore, swimming exercise has been demonstrated to alleviate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior, enhance neuroplasticity-related proteins and microtubule-related proteins, and reduce neuroinflammation in the hippocampus (Xie et al. 2022).

It also has been shown that physical exercise regulates CUS-impaired oligodendrocytes and CUS-induced microglial activation. Treadmill running exercise alleviates anhedonic-like behavior and decreases in mPFC volume, as well as promoting differentiation of oligodendrocytes and myelin-forming ability in the mPFC in a CUS rat model of depression (Luo et al. 2019). Treadmill running exercise also prevents CUS-induced anhedonic- and depressive-like behavior while reducing microglial activation in the murine hippocampus (L. Liu et al. 2024; Xiao et al. 2021). These effects of treadmill exercise may be triggered by adiponectin/AdipoR1-mediated activation of the AMP-activated protein kinase (AMPK)-nuclear factor kappa B (NF-κB)/STAT3 signaling pathway in the hippocampus (Liu et al. 2024). In 8-week-old C57BL6/J mice, voluntary running wheel in a stress-free environment enhanced resilience to CRS, as evidenced by reduced activation of the HPA axis and corticosterone response. These results were accompanied by an interaction of the mPFC–ventral hippocampus pathway, in which activation predominantly of hippocampal GABAergic neurons and suppression of the activity in the mPFC were shown. In addition, chemogenetic inhibition of the ventral hippocampus dissipated the antidepressant and anxiolytic effects of voluntary running wheel pretreatment (Hwang and Cho 2025).

3.2.2 | Impact of Physical Exercise on Brain Atrophy and Cognitive Decline in Dementia and Depression

As previously described, physical exercise has been recognized as a strategy to afford beneficial effects on global cognition in individuals with dementia and depression (Aghjayan et al. 2022; Garrett et al. 2024). This effect can be attributed to different mechanisms through which physical activity influences the CNS. One of these mechanisms that has been extensively investigated is how physical exercise increases hippocampal volume and prevents its decline in the course of dementia and depression.

3.2.2.1 | Evidence of the Effect of Physical Exercise on Cognition and Hippocampal Volume in Human Studies. Some meta-analyses have identified a correlation between physical exercise and an increase or prevention of decline in total or regional hippocampal volume in humans. These meta-analyses have considered a diverse range of samples, including adults and the elderly, individuals with and without cognitive decline, those with and without dementia or depression, and different approaches to physical exercise (Huang et al. 2022; Kress et al. 2024; Wilckens et al. 2021).

Several human studies using different physical exercise regimens have demonstrated these beneficial effects. Research has shown that aerobic fitness training increases both gray and white matter regions in healthy sedentary older subjects (Colcombe et al. 2006). Additionally, high-intensity interval training (HIIT) has been shown to enhance hippocampal functionality and mitigate age-related volumetric decline in certain brain regions, including the hippocampus. HIIT has also been shown to enhance functional connectivity between different neural networks in elderly subjects without cognitive decline (Blackmore et al. 2024). Similarly, aerobic exercise has been demonstrated to increase total left hippocampal and left CA4-dentate gyrus (DG) volumes and to prevent age-related volume decline in sedentary healthy older adults when compared to control subjects who did not engage in exercise (Frodl et al. 2020). Another study found that physical activity was associated with an increase in hippocampal, parahippocampal, entorhinal, and fusiform gyrus volumes in cognitively intact older adults (Aslanyan et al. 2023). Moreover, an increase in the hippocampal volumes of healthy older women who perform strength training exercises has been demonstrated (Kim et al. 2017). In addition, greater physical activity in older adults was found to be a significant predictor of

higher frontal, occipital, entorhinal, and hippocampal volumes 9years later (Erickson et al. 2010). In healthy older adults who performed aerobic exercise, increases in anterior hippocampal volume and improved spatial memory were associated with increases in BDNF levels. This increase in hippocampal volume effectively reverses the age-related loss of volume by approximately 1–2years (Erickson et al. 2011).

A similar increase in the volume of the dorsolateral PFC and posterior cingulate/precuneus cortex has been observed in healthy elderly individuals following physical exercise (Ji et al. 2017). Moderate- and high-intensity physical exercise has been shown to increase PFC activity during cognitive load induced by dual task in healthy young adults (Kimura et al. 2022). A 10-min exercise session on a cycle ergometer at a low intensity resulted in enhanced cognitive performance and increased arousal levels. This increase in arousal levels was positively correlated with enhanced cognitive performance in the left dorsolateral PFC and the frontopolar area (Byun et al. 2014).

Research has demonstrated that aerobic exercise enhances left, right, and total hippocampal volumes in elderly women with probable MCI when compared with the balance and tone training group (ten Brinke et al. 2015). A study revealed that the substantial volume of self-reported exercise at baseline has been linked to a decelerated decline in multiple brain regions, including hippocampal volume, and a reduced accumulation of brain Aβ at preclinical disease stages in individuals with autosomal dominant AD in the follow-up (Sewell et al. 2024). The combination of physical exercise with visually stimulating computer games showed a significant increase in the volume of specific brain regions, namely the left hippocampal subfields CA1, CA4/DG, and subiculum, as well as a significant rise in serum BDNF levels in individuals with Parkinson's disease who underwent a 6-week training program (Schaeffer et al. 2022).

Indeed, these effects of increasing or preventing hippocampal volume loss can be attributed to the production of BDNF, a mediator of neurogenesis in the hippocampus. A meta-analysis of controlled trial studies demonstrated a significantly higher BDNF response to acute aerobic exercise and to aerobic or strength training programs in healthy elderly individuals and elderly individuals with different pathologies. It is noteworthy that moderate-intensity exercises have been shown to be more effective in promoting an increase in peripheral BDNF levels in the elderly (de Coelho et al. 2013).

3.2.2.2 | Evidence of the Effect of Physical Exercise on Cognition in Animal Studies. Several studies in rodents have investigated the effects of physical exercise on hippocampal volume and neurogenesis. A study utilizing 5xFAD mice, a transgenic model of AD, demonstrated that 3h per day in cages equipped with running wheels induces adult hippocampal neurogenesis and enhances cognition while reducing Aβ load and increasing levels of BDNF, IL-6, fibronectin type III domain-containing 5 (FNDC5), and synaptic markers (Choi et al. 2018). In the early stage of AD in the 3xTg-AD mouse model, 12weeks of treadmill running exercise reversed the cognitive impairment and significantly improved the tau pathology, along with the suppression of the decreased PSD-95 and synaptophysin in the hippocampus and cortex. Moreover, in the advanced AD stage of the 3xTg-AD mice model, 12weeks of treadmill running exercise reversed the cognitive impairment and significantly improved the Aβ and tau pathology, along with the suppression of the decreased synaptic proteins and BDNF in the hippocampus and PFC (Cho et al. 2015). Eight weeks of aerobic exercise exerted a significant impact on the enhancement of spatial cognition and learning and memory abilities in both wild-type and APP/PS1 mice when compared to their respective sedentary controls. Aerobic exercise has also been shown to induce an upregulation of the Xc^-/glutathione peroxidase 4 pathway, which can reverse the lipid peroxidation process, thereby inhibiting ferroptosis in the PFC of the APP/PS1 mice (Li et al. 2024). Voluntary running wheel has been demonstrated to rescue memory impairment in APP/PS1 mice by reducing Aβ plaques, enhancing myelination, and alleviating deficits in myelin regeneration in the mPFC (Pan et al. 2025).

In a rat model of vascular dementia, 4weeks of treadmill exercise pretreatment significantly alleviated recognition memory impairment and anxiety-like behavior. The physical exercise vascular dementia group demonstrated a higher density of dendritic spines and synapses intensity compared with the vascular dementia group in the mPFC. Moreover, treadmill exercise has been demonstrated to elevate dopamine and 5-HT levels in the mPFC in comparison with vascular dementia controls (Zhang, Chen, et al. 2024). Furthermore, 3–4weeks of aerobic exercise or strength training in aged Wistar rats enhanced spatial memory tasks, accompanied by an increase in synaptic plasticity proteins and neurotrophic signaling, including cAMP response element-binding protein (CREB), BDNF, and p75 neurotrophin receptor. Additionally, aerobic exercise has been shown to increase the immunocontent of +NMDA receptor and PSD-95 in the hippocampus, while reducing DNA damage. Conversely, strength exercise has been demonstrated to elevate the immunocontent of protein kinase C (PKC)-α as well as the pro-inflammatory factors TNF-α and IL-1β in the hippocampus (Vilela et al. 2017).

A further modulating effect of physical exercise on cognitive decline and hippocampal atrophy appears to be through the inhibition of GSK-3. A 5-month treadmill exercise regimen resulted in the inhibition of GSK-3, which in turn led to a reduction in Aβ deposition and tau phosphorylation in the hippocampus in mice harboring expressing a chimeric mouse/human amyloid precursor protein and a mutant human presenilin 1 (APP/PS1) (Liu et al. 2013). The activation of the phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/Akt signaling pathway by treadmill running exercise from postnatal day 21 to postnatal day 34 has been demonstrated to result in the inhibition of GSK-3β in socially isolated rats (Wang and Baek 2018). In addition, 8-week treadmill running exercise was observed to reduce apoptosis and improve cognitive function, through an increased number of PI3K- and p-Akt-positive cells and an increase in the expression of PI3K, phospho-Akt, and B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) proteins. The expression of GSK-3β and Bcl-2–associated X protein (Bax) proteins was found to be decreased in the hippocampus of D-galactose AD mice model (Y. Peng et al. 2022). The activation of the PI3K/Akt/GSK-3 pathway by exercise is of significant importance, as lower levels of Akt activation result in a weakening of the inhibition of GSK-3 (Hooper et al. 2008). Voluntary running wheel has been demonstrated to enhance the spatial memory of 1-month-old

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

mice by modulating the cholinergic system, antioxidant activities, and apoptosis factors. This is achieved through an increase in antioxidant activity (increase catalase and decrease malondialdehyde), an increase in ACh, a reduction in apoptosis proteins, and the upregulation of the BDNF/PI3K/Akt/CREB pathway in the hippocampus (Wan et al. 2024).

3.2.2.3 | The Importance of Irisin in the Beneficial Effect of Physical Exercise on Cognition. Evidence indicates that physical exercise enhances neurogenesis by upregulating the proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α (PGC-1α)/FNDC5/irisin pathway. Irisin is a cleaved form of FNDC5 that is secreted into the bloodstream and can cross the blood–brain barrier and reach the brain (de Freitas et al. 2020; de Souza et al. 2023). It has been demonstrated that physical exercise increases *Fndc5* expression in the mouse hippocampus, resulting in *Bdnf* expression in a mechanism dependent on PGC-1α (Wrann et al. 2013).

A recent study also indicates that irisin plays a pivotal role in regulating cognitive function in the context of physical exercise. This is evidenced by the observation that genetic deletion of *Fndc5/irisin* in mice results in impaired cognitive function in the context of exercise, aging, and AD. Additionally, the administration of peripheral irisin has been demonstrated to result in the enrichment of central irisin, which is sufficient to improve both the cognitive deficit and neuropathology in AD mouse models (Islam et al. 2021). In addition, studies have demonstrated that FNDC5/irisin levels are diminished in the hippocampus and cerebrospinal fluid of individuals with AD, and in elderly individuals with depression (Gonçalves et al. 2023; Lourenco et al. 2019).

Similarly, irisin levels were found to be diminished in the hippocampus of mice harboring the Swedish APP mutation and deletion of exon 9 of presenilin-1 (APPswe/PS1dE9) and wild-type mice that have been administered soluble Aβ, representing two distinct models of AD (Lourenco et al. 2019). In humans, decreased cerebrospinal fluid and serum irisin levels were observed in patients with AD and MCI compared with subjective memory complaints. A positive correlation has been found between cerebrospinal fluid and serum irisin levels, in global cognitive efficiency, as well as with specific cognitive domains, including memory, executive functions, attention, visuospatial abilities, and language (Pignataro et al. 2025). It is noteworthy that the restoration of central or peripheral irisin levels, achieved either through physical exercise or molecular manipulation, resulted in the enhancement of synaptic plasticity and memory in mouse models of AD (Lourenco et al. 2019). In the same way, an increase in peripheral and central irisin levels through swimming exercise has been shown to improve chronic cerebral hypoperfusion-induced memory impairment, motor function, and anxiety- and depression-like behaviors. This improvement is achieved through the inhibition of hippocampal neuronal apoptosis and microglial activation (Xiao et al. 2025).

3.2.2.4 | Contradictory Evidence Regarding the Effect of Physical Exercise on Cognition. The available evidence from human and animal studies indicates that physical exercise has a positive impact on hippocampal volume and neurogenesis. However, the results of some studies are not aligned with those of others. A systematic review observed modest effects of physical exercise on specific regions of brain gray matter volume (Hvid et al. 2021). However, some findings in this systematic review indicated that physical exercise had no effect or a small effect size, and the inconclusive nature of the effects of physical exercise was also noted (Hvid et al. 2021). In a separate original study, a 16-week aerobic exercise intervention had no impact on brain volume or cognitive function in patients with AD (Frederiksen et al. 2018). Similarly, another study has demonstrated that aerobic training does not significantly impact hippocampal volume in cognitively unimpaired, healthy older individuals (Balbim et al. 2023). The varying results regarding the effect of physical exercise on hippocampal volume and cognition may be attributed to the heterogeneity of the study samples and the presence or absence of certain conditions, such as dementia and/or depression, in addition to cognitive deficits.

3.2.3 | Physical Exercise and Neuroinflammation in Dementia and Depression

It has been proposed that physical exercise protects against chronic and acute inflammation. This effect is achieved through the ability to enhance the production and release of myokines into the circulation, which may account for its anti-inflammatory effect. Physical exercise has been demonstrated to induce the production of anti-inflammatory cytokines, such as the classic IL-10, as well as IL-6 released by muscle fibers via a TNF-α independent pathway. In addition, low to moderate physical exercise has been shown to inhibit the production of pro-inflammatory mediators, such as TNF-α, IL-1β, IL-18, CRP, and NLRP3 inflammasome (Pedersen 2019; Petersen and Pedersen 2005; Ross et al. 2019).

The impact of physical exercise on inflammatory processes is subject to the specific characteristics of the exercise regimen, including its intensity and duration, as well as the individual characteristics of the subject. While moderate-intensity exercise has been demonstrated to have anti-inflammatory effects, high-intensity exercise has been shown to induce inflammatory responses (Wang et al. 2023). In healthy humans, acute exercise has been observed to induce a transient elevation in pro-inflammatory markers. However, long-term exercise may potentially lead to a reduction in pro-inflammatory markers and an increase in anti-inflammatory markers through the action of modulatory adaptations (Cerqueira et al. 2020). A single bout of maximal aerobic exercise has been observed to elicit a comparable increase in inflammatory cells (leukocytes, granulocytes, lymphocytes, and monocytes) in subjects with depression and healthy controls (Boettger et al. 2010). Similarly, another study that performed a maximal-workload exercise challenge demonstrated a significant increase in plasma levels of IL-8, IL-6, and TNF-α, with a concomitant decrease in IL-4, in both depressed and control groups (Hallberg et al. 2010).

Conversely, it has been proposed that moderate-intensity exercise represents the optimal intensity for the promotion of mental health, given that it has been observed that moderate continuous training results in a reduction in depressive symptoms and

TNF-α serum levels in university students. While HIIT has been demonstrated to reduce depressive symptoms, it has also been observed to increase perceived stress, TNF-α, and IL-6 relative to moderate continuous training (Paolucci et al. 2018). Other evidence in older adults indicated that high levels of physical exercise (> 180 min/week) were associated with lower CRP, IL-6, and TNF-α levels. On the contrary, among non-exercisers, higher levels of other physical activity (e.g., household, walking and stair climbing, recreation, and occupational, volunteer, or caregiving activities) were related to lower levels of CRP and IL-6 (Colbert et al. 2004). In elderly patients with MCI, a combination of aerobic exercises followed by strengthening, flexibility, and balance exercises, with or without cognitive training reduces levels of IL-1β and IL-6, whereas physical exercise combined with cognitive training reduces TNF-α, Aβ40 and total tau levels (Katsipis et al. 2024). A systematic review evaluating the impact of physical exercise modalities to reduce pro-inflammatory cytokines showed that moderate- to high-intensity multimodal training (three times/week) in elderly with MCI and both voluntary cycling training and moderate or high-intensity aerobic exercise in elderly with mild AD have an anti-inflammatory effect. In addition, the same study also showed that low-intensity treadmill training or high-intensity swimming training inhibits pro-inflammatory cytokines secretion in the rodent AD phenotype model (Ayari et al. 2023).

In vivo studies in rodents also corroborate the notion that physical exercise plays a pivotal role in regulating inflammatory processes. A study that transferred plasma from male mice subjected to voluntarily running for 28 days to non-exercising mice showed that this strategy recapitulated the beneficial effects of physical exercise on neurogenesis and increased the contextual learning and memory of mice in the fear conditioning paradigm and improved their performance in the Morris water maze. Moreover, these infusions reduced LPS-induced neuroinflammation in the hippocampus. The depletion of clusterin, a complement inhibitor protein, abrogated the anti-inflammatory properties of plasma from exercised mice (De Miguel et al. 2021). Similarly, another study evaluated the process of microglial activation through the complement pathways in a mutant mice model of neurodegenerative diseases that overexpress mutant human TAR DNA binding protein 43 kDa in the primary motor cortex. An early intervention of 2 weeks of treadmill exercise training at the presymptomatic stage successfully inhibited microglial activation and parvalbumin interneurons engulfment. These effects were accompanied by the suppression of C6b-9 levels and an upregulation of clusterin. The suppression of C6b-9, as well as upregulation in clusterin, plays a role in inhibiting the complement pathway (Wei et al. 2023). Interestingly, dementia has been associated with the activation of complement pathways.

Resistance training also modulates inflammatory changes in the 3xTG mice model of AD through the reduction of TNF-α mRNA levels in the frontal cortex and an increase in IL-10 mRNA levels in the hippocampus. In addition, resistance exercise also decreases the number of positive ionized calcium-binding adaptor molecule 1 (Iba-1) microglia cells in the frontal cortex and the DG region of the hippocampus (Liu et al. 2020). Treadmill running exercise also reduces the mRNA levels of Iba-1 and CD68 in the mPFC, both associated with microglial activation. These changes are accompanied by a reduction in the mRNA level of TNF-α and an increased mRNA level of IL-10 in the mPFC in the CUS-induced depressive-like behavior mice model (Liu, Xiao, et al. 2025). Other evidence also demonstrates the capability of physical exercise to facilitate a shift in the microglia from a pro-inflammatory to an anti-inflammatory state. This shift leads to a reduction in the production of pro-inflammatory factors (TNF-α and IL-1β) and an increase in the secretion of anti-inflammatory factors (IL-10 and transforming growth factor beta), thereby promoting Aβ clearance and neural repair (Han et al. 2023; Hu et al. 2024; Liu et al. 2024; Sasaki et al. 2024). Treadmill running exercise has been demonstrated to ameliorate CUS-induced depressive-like behavior and effectively reverse the alterations in microglia in the mPFC in a rat model. Furthermore, treadmill running reduced the mRNA levels of Iba-1, CD68, and TNF-α, and increased IL-10 in the mPFC in mice (Liu, Xiao, et al. 2025).

In an AD model induced by the intracerebroventricular administration of Aβ1–40, 4 weeks of treadmill running exercise prevented the development of depressive-like behavior and the Aβ1–40-induced increase in Iba-1, thioredoxin interacting protein (TXNIP), and activation of the NLRP3 inflammasome in the hippocampus (Rosa et al. 2021). In fact, physical exercise appears to present a prophylactic effect. A study conducted by Zhang, Wang, et al. (2024) shows that 3 months of swimming exercise, starting from 1 month old, curbs cytokine response and mitigates sepsis through the decrease in serum TNF and IL-1β levels, and reduction of infiltration of inflammatory cells in the liver, in male mice exposed to LPS challenge after an 11-month interval of detraining. Prophylactic endurance exercise has been demonstrated to prevent an increase in P2X7R density, NLRP3, Caspase-1, IL-6, IL-1β, and TNF-α in the hippocampus and PFC of male Wistar rats (Miron et al. 2023). In a recent study conducted by Zhang, Li, et al. (2025), irisin was used against LPS-induced inflammatory cognitive impairment in mice. The administration of irisin enhanced cognitive function and learning, accompanied by a reduction in microglial activation and a decrease in the expression of the NLRP3 inflammasome signaling pathway in LPS-treated mice. In vitro data demonstrated that irisin suppressed microglial activation and reduced the production of pro-inflammatory cytokines in BV2 cells exposed to LPS. Furthermore, irisin has been shown to confer protection against LPS-stimulated BV2 microglia-induced neurotoxicity in PC12 cells, while concurrently exerting an anti-apoptotic effect in PC12 cells exposed to BV2 conditioned medium (Zhang, Li, et al. 2025).

In addition, the relationship between GSK-3 and neuroinflammation is well described. GSK-3 acts by upregulating the production of pro-inflammatory cytokines (such as IL-1β and IL-6) and downregulating the production of anti-inflammatory cytokines (Hoffmeister et al. 2020). In this context, the capacity of physical exercise to inhibit GSK-3 activity may play an important role in the management of inflammation in dementia and depression (Peng et al. 2022). As previously discussed, physical exercise appears to modulate the inflammatory homeostasis within the CNS, thereby potentially preventing or treating the increase in pro-inflammatory compounds in both the hippocampus and PFC. This suggests that physical exercise may serve as a strategy for modulating inflammation in dementia and depression.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Sousa - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

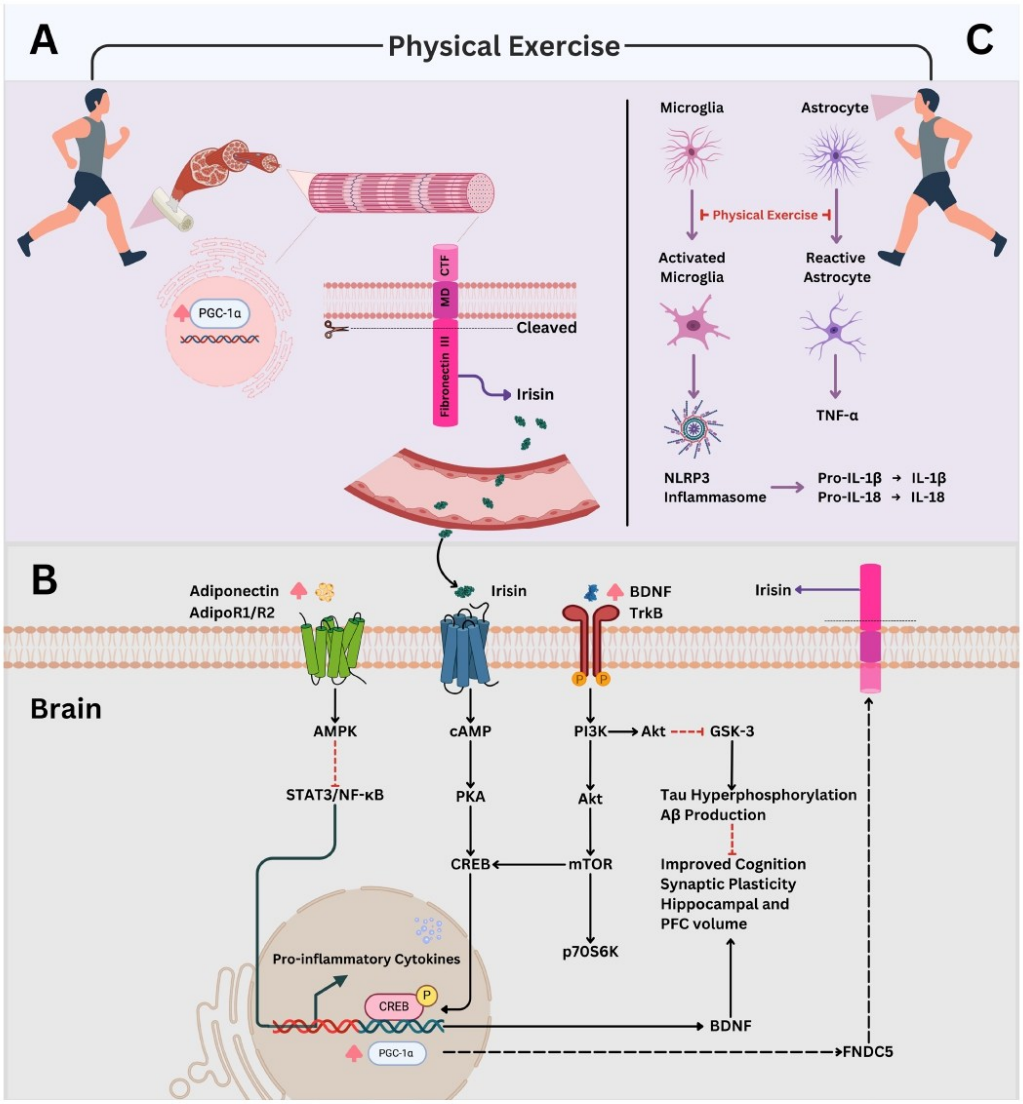


FIGURE 2 | Physical exercise-induced metabolites and signaling pathways in the brain. In skeletal muscle, physical exercise induces the expression of PGC-1α which leads to increased production of FNDC5, which in turn is cleaved into irisin that is released into the bloodstream (A). Irisin can cross the blood–brain barrier and activate its receptor, inducing the downstream cAMP/PKA/CREB pathway, which leads to the production and elevation of BDNF levels in the central nervous system (CNS). BDNF interacts with TrkB receptor, activating the PI3K/Akt/CREB pathway, which induces BDNF production. In addition, the stimulation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K pathway leads to the synthesis of synaptic proteins. The inhibition of GSK-3 activity through phosphorylation (Ser9) mediated by PI3K/Akt pathway leads to the inhibition of both Tau hyperphosphorylation and β-amyloid peptide production. In the CNS, an increase in adiponectin and activation of adipoR1/R2 leads to activation of the AMPK, resulting in the inhibition of NF-kB/STAT3 pathway that decreases pro-inflammatory cytokine production. Physical exercise also induces PGC-1α expression, which in turn leads to an increase in FNDC5 and irisin in the CNS (B). In addition, physical exercise also can inhibit microglial activation and astrocyte reactivity in the CNS, thereby reducing neuroinflammation (C). Collectively, these physical exercise-induced mechanisms contribute to synaptic plasticity, which in turn leads to improved cognitive function and increased hippocampal and PFC volume.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

4 | Conclusion and Future Directions

The relationship between dementia and depression has been the subject of considerable research, with a growing body of evidence pointing to the existence of shared pathways between the two disorders. Furthermore, studies have identified depression as a risk factor for the onset of dementia. While there is currently no cure for dementia, emerging research has indicated that its onset can be mitigated by modulating various mechanisms that are still being elucidated. Late-life depression has been identified as a contributing factor to 4% of dementia cases, while physical inactivity has been linked to 2% of cases. It has been demonstrated that regular physical exercise has the potential to not only prevent dementia and depression, but also to modulate the modifiable risk factors that may contribute to a delay in the onset of dementia. These risk factors include high LDL cholesterol levels, obesity, diabetes, and hypertension, which contribute to 7%, 1%, 2%, and 2% of dementia onset, respectively (Farina et al. 2024; Livingston et al. 2020; Pedersen and Saltin 2015).

In this context, the evidence reviewed in this article leads to several general conclusions regarding the possible mechanisms by which physical exercise exerts a beneficial effect against dementia and depression, through modulation of shared mechanisms (Figure 2). Of particular significance are the observations that physical exercise has the capacity to modulate the HPA axis by regulating GCs release. Additionally, there is evidence that physical exercise can modulate neuroinflammation by decreasing pro-inflammatory and increasing anti-inflammatory cytokines. The modulation of the HPA axis and neuroinflammation leads to a reduction in Aβ and tau hyperphosphorylation, two features directly associated with the development of dementia. These physical exercise-induced changes, together with the release of myokines (such as irisin), adipokines (such as adiponectin), and increased production of neurotrophins (such as BDNF), lead to an increase in hippocampal and PFC volume, promoting cognitive improvement. Given the beneficial effects of physical exercise on both dementia and depression, strategies should be developed to ensure that this practice becomes widespread, including through pharmacological strategies that mimic the beneficial effects of exercise to the population unable to practice it.

Author Contributions

Pedro Borges de Souza: conceptualization, methodology, writing – original draft, writing – review and editing. **Ana Lúcia S. Rodrigues:** conceptualization, resources, supervision, writing – review and editing. **Fernanda G. De Felice:** conceptualization, resources, writing – review and editing.

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; PTJ-178123 to F.G.D.F.), the Queen's University Research Initiation Grant (to F.G.D.F.), Canada Research Chairs Program (CRC-2023-00155 to F.G.D.F.), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; 467546/2014-2 to F.G.D.F. and 312215/2021-5 to A.L.S.R.), the National Institute for Translational Neuroscience (INNT/Brazil) (465346/2014-6 to F.G.D.F.), and grants from the Brazilian funding agencies: Carlos Chagas Filho Research Support Foundation of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ; 202.944/215 to F.G.D.F.), the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação de Santa Catarina (FAPESC), Programa de Doutorado-sanduíche no Exterior (PDSE) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), the International Brain Research Organization (IBRO), International Society for Neurochemistry (ISN), and the Weston Brain Institute (to F.G.D.F.). The Article Processing Charge for the publication of this research was funded by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (ROR identifier: 00x0ma614).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

Data sharing is not applicable to this article because no new data were created or analyzed in this study.

Peer Review

The peer review history for this article is available at https://www.webofscience.com/api/gateway/wos/peer-review/10.1111/jnc.70185.

References

Aghjayan, S. L., T. Bournias, C. Kang, et al. 2022. "Aerobic Exercise Improves Episodic Memory in Late Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Communications Medicine* 2, no. 1: 15. https://doi.org/10.1038/s43856-022-00079-7.

Ahmad, M. A., O. Kareem, M. Khushtar, et al. 2022. "Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia." *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 2: 616. https://doi.org/10.3390/ijms23020616.

Alawieh, A., R. M. Chalhoub, K. Mallah, et al. 2021. "Complement Drives Synaptic Degeneration and Progressive Cognitive Decline in the Chronic Phase After Traumatic Brain Injury." *Journal of Neuroscience* 41, no. 8: 1830–1843. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1734-20.2020.

Anacker, C., and R. Hen. 2017. "Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Flexibility — Linking Memory and Mood." *Nature Reviews Neuroscience* 18, no. 6: 335–346. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.45.

Aslanyan, V., N. Ortega, L. Fenton, et al. 2023. "Protective Effects of Sleep Duration and Physical Activity on Cognitive Performance Are Influenced by β-Amyloid and Brain Volume but Not Tau Burden Among Cognitively Unimpaired Older Adults." *NeuroImage: Clinical* 39: 103460. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103460.

Ayari, S., A. Abellard, M. Carayol, É. Guedj, and O. Gavarry. 2023. "A Systematic Review of Exercise Modalities That Reduce Pro-Inflammatory Cytokines in Humans and Animals' Models With Mild Cognitive Impairment or Dementia." *Experimental Gerontology* 175: 112141. https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112141.

Balbim, G. M., N. C. Boa Sorte Silva, L. ten Brinke, et al. 2023. "Aerobic Exercise Training Effects on Hippocampal Volume in Healthy Older Individuals: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *GeroScience* 46, no. 2: 2755–2764. https://doi.org/10.1007/s11357-023-00971-7.

Baligács, N., G. Albertini, S. C. Borrie, et al. 2024. "Homeostatic Microglia Initially Seed and Activated Microglia Later Reshape Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease." *Nature Communications* 15, no. 1: 10634. https://doi.org/10.1038/s41467-024-54779-w.

Barsegyan, A., S. M. Mackenzie, B. D. Kurose, J. L. McGaugh, and B. Roozendaal. 2010. "Glucocorticoids in the Prefrontal Cortex Enhance Memory Consolidation and Impair Working Memory by a Common

Neural Mechanism." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, no. 38: 16655–16660. https://doi.org/10.1073/pnas.1011975107.

Bartels, C., M. Wagner, S. Wolfsgruber, H. Ehrenreich, and A. Schneider. 2018. "Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression." *American Journal of Psychiatry* 175, no. 3: 232–241. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040404.

Basheer, N., T. Smolek, I. Hassan, et al. 2023. "Does Modulation of Tau Hyperphosphorylation Represent a Reasonable Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease? From Preclinical Studies to the Clinical Trials." *Molecular Psychiatry* 28, no. 6: 2197–2214. https://doi.org/10.1038/s41380-023-02113-z.

Belleau, E. L., M. T. Treadway, and D. A. Pizzagalli. 2019. "The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology." *Biological Psychiatry* 85, no. 6: 443–453. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031.

Beserra, A. H. N., P. Kameda, A. C. Deslandes, F. B. Schuch, J. Laks, and H. S. de Moraes. 2018. "Can Physical Exercise Modulate Cortisol Level in Subjects With Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 40, no. 4: 360–368. https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0155.

Blackmore, D. G., M. A. Schaumberg, M. Ziaei, et al. 2024. "Long-Term Improvement in Hippocampal-Dependent Learning Ability in Healthy, Aged Individuals Following High Intensity Interval Training." *Aging and Disease* 16, no. 3: 1732–1754. https://doi.org/10.14336/AD.2024.0642.

Blum-Degena, D., T. Müller, W. Kuhn, M. Gerlach, H. Przuntek, and P. Riederer. 1995. "Interleukin-1β and Interleukin-6 Are Elevated in the Cerebrospinal Fluid of Alzheimer's and de Novo Parkinson's Disease Patients." *Neuroscience Letters* 202, no. 1–2: 17–20. https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12192-7.

Boettger, S., H.-J. Müller, K. Oswald, et al. 2010. "Inflammatory Changes Upon a Single Maximal Exercise Test in Depressed Patients and Healthy Controls." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34, no. 3: 475–478. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.016.

Boldrini, M., M. D. Underwood, R. Hen, et al. 2009. "Antidepressants Increase Neural Progenitor Cells in the Human hippocampus." *Neuropsychopharmacology* 34, no. 11: 2376–2389. https://doi.org/10.1038/npp.2009.75.

Bouter, Y., and C. Bouter. 2022. "Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Treatment Does Not Show Beneficial Effects on Cognition or Amyloid Burden in Cognitively Impaired and Cognitively Normal Subjects." *Frontiers in Aging Neuroscience* 14. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.883256.

Boxer, A. L., and R. Sperling. 2023. "Accelerating Alzheimer's Therapeutic Development: The Past and Future of Clinical Trials." *Cell* 186, no. 22: 4757–4772. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.023.

Broeders, T. A. A., F. Linsen, T. S. Louter, et al. 2024. "Dynamic Reconfigurations of Brain Networks in Depressive and Anxiety Disorders: The Influence of Antidepressants." *Psychiatry Research* 334: 115774. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115774.

Byers, A. L., and K. Yaffe. 2011. "Depression and Risk of Developing Dementia." *Nature Reviews Neurology* 7, no. 6: 323–331. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60.

Byun, K., K. Hyodo, K. Suwabe, et al. 2014. "Positive Effect of Acute Mild Exercise on Executive Function via Arousal-Related Prefrontal Activations: An fNIRS Study." *NeuroImage* 98: 336–345. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.067.

Camprodon-Boadas, P., M. De Prisco, F. D. Rabelo-da-Ponte, et al. 2024. "Cognitive Reserve and Cognition in Mood Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Psychiatry Research* 339: 116083. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116083.

Canet, G., C. Hernandez, C. Zussy, N. Chevallier, C. Desrumaux, and L. Givalois. 2019. "Is AD a Stress-Related Disorder? Focus on the HPA Axis and Its Promising Therapeutic Targets." *Frontiers in Aging Neuroscience* 11: 269. https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00269.

Caplin, A., F. S. Chen, M. R. Beauchamp, and E. Puterman. 2021. "The Effects of Exercise Intensity on the Cortisol Response to a Subsequent Acute Psychosocial Stressor." *Psychoneuroendocrinology* 131: 105336. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105336.

Carroll, J. C., M. Iba, D. A. Bangasser, et al. 2011. "Chronic Stress Exacerbates Tau Pathology, Neurodegeneration, and Cognitive Performance Through a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-Dependent Mechanism in a Transgenic Mouse Model of Tauopathy." *Journal of Neuroscience* 31, no. 40: 14436–14449. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3836-11.2011.

Cerqueira, É., D. A. Marinho, H. P. Neiva, and O. Lourenço. 2020. "Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review." *Frontiers in Physiology* 10: 1550. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01550.

Chandramouleeshwaran, S., W. U. Khan, F. Inglis, and T. K. Rajji. 2024. "Impact of Psychotropic Medications on Cognition Among Older Adults: A Systematic Review." *International Psychogeriatrics* 36, no. 12: 1110–1127. https://doi.org/10.1017/S1041610223000844.

Chen, C., S. Nakagawa, Y. An, K. Ito, Y. Kitaichi, and I. Kusumi. 2017. "The Exercise-Glucocorticoid Paradox: How Exercise Is Beneficial to Cognition, Mood, and the Brain While Increasing Glucocorticoid Levels." *Frontiers in Neuroendocrinology* 44: 83–102. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.001.

Cheng, Y., M. Pardo, R. S. de Armini, et al. 2016. "Stress-Induced Neuroinflammation Is Mediated by GSK3-Dependent TLR4 Signaling That Promotes Susceptibility to Depression-Like Behavior." *Brain, Behavior, and Immunity* 53: 207–222. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.12.012.

Cho, J., M.-K. Shin, D. Kim, I. Lee, S. Kim, and H. Kang. 2015. "Treadmill Running Reverses Cognitive Declines due to Alzheimer Disease." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 47, no. 9: 1814–1824. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000612.

Choi, S. H., E. Bylykbashi, Z. K. Chatila, et al. 2018. "Combined Adult Neurogenesis and BDNF Mimic Exercise Effects on Cognition in an Alzheimer's Mouse Model." *Science* 361, no. 6406: eaan8821. https://doi.org/10.1126/science.aan8821.

Ciria, L. F., R. Román-Caballero, M. A. Vadillo, et al. 2023. "An Umbrella Review of Randomized Control Trials on the Effects of Physical Exercise on Cognition." *Nature Human Behaviour* 7, no. 6: 928–941. https://doi.org/10.1038/s41562-023-01554-4.

Cirrito, J. R., B. M. Disabato, J. L. Restivo, et al. 2011. "Serotonin Signaling Is Associated With Lower Amyloid-β Levels and Plaques in Transgenic Mice and Humans." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, no. 36: 14968–14973. https://doi.org/10.1073/pnas.1107411108.

Colbert, L. H., M. Visser, E. M. Simonsick, et al. 2004. "Physical Activity, Exercise, and Inflammatory Markers in Older Adults: Findings From the Health, Aging and Body Composition Study." *Journal of the American Geriatrics Society* 52, no. 7: 1098–1104. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52307.x.

Colcombe, S. J., K. I. Erickson, P. E. Scalf, et al. 2006. "Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans." *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 61, no. 11: 1166–1170. https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166.

Colonna, M., and O. Butovsky. 2017. "Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration." *Annual*

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Review of Immunology 35, no. 1: 441–468. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358.

Cui, L., S. Li, S. Wang, et al. 2024. "Major Depressive Disorder: Hypothesis, Mechanism, Prevention and Treatment." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9, no. 1: 30. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y.

Dafsari, F. S., and F. Jessen. 2020. "Depression—An Underrecognized Target for Prevention of Dementia in Alzheimer's Disease." *Translational Psychiatry* 10, no. 1: 160. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0839-1.

de Almeida, S. I. L., M. Gomes da Silva, and A. S. P. D. Marques. 2020. "Home-Based Physical Activity Programs for People With Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis." *Gerontologist* 60, no. 8: e600–e608. https://doi.org/10.1093/geront/gnz176.

de Coelho, F. G. M., S. Gobbi, C. A. A. Andreatto, D. I. Corazza, R. V. Pedroso, and R. F. Santos-Galduróz. 2013. "Physical Exercise Modulates Peripheral Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Systematic Review of Experimental Studies in the Elderly." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 56, no. 1: 10–15. https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003.

De Felice, F. G., R. A. Gonçalves, and S. T. Ferreira. 2022. "Impaired Insulin Signalling and Allostatic Load in Alzheimer Disease." *Nature Reviews Neuroscience* 23, no. 4: 215–230. https://doi.org/10.1038/s41583-022-00558-9.

de Freitas, G. B., M. V. Lourenco, and F. G. De Felice. 2020. "Protective Actions of Exercise-Related FNDC5/Irisin in Memory and Alzheimer's Disease." *Journal of Neurochemistry* 155, no. 6: 602–611. https://doi.org/10.1111/jnc.15039.

De Miguel, Z., N. Khoury, M. J. Betley, et al. 2021. "Exercise Plasma Boosts Memory and Dampens Brain Inflammation via Clusterin." *Nature* 600, no. 7889: 494–499. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04183-x.

De Nys, L., K. Anderson, E. F. Ofosu, G. C. Ryde, J. Connelly, and A. C. Whittaker. 2022. "The Effects of Physical Activity on Cortisol and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Psychoneuroendocrinology* 143: 105843. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105843.

de Souza, P. B., L. de Araujo Borba, L. Castro de Jesus, A. P. Valverde, J. Gil-Mohapel, and A. L. S. Rodrigues. 2023. "Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise." *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 23: 16870. https://doi.org/10.3390/ijms242316870.

Diniz, B. S., L. L. Talib, H. P. Giroud Joaquim, V. R. J. de Paula, W. F. Gattaz, and O. V. Forlenza. 2011. "Platelet GSK3B Activity in Patients With Late-Life Depression: Marker of Depressive Episode Severity and Cognitive Impairment?" *World Journal of Biological Psychiatry* 12, no. 3: 216–222. https://doi.org/10.3109/15622975.2010.551408.

Disner, S. G., C. G. Beevers, E. A. P. Haigh, and A. T. Beck. 2011. "Neural Mechanisms of the Cognitive Model of Depression." *Nature Reviews Neuroscience* 12, no. 8: 467–477. https://doi.org/10.1038/nrn3027.

dos Santos, H. M., A. G. Bertollo, M. E. D. Mingoti, R. E. Grolli, K. M. Kreuz, and Z. M. Ignácio. 2024. "Dementia and Depression: Biological Connections With Amyloid β Protein." *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 134, no. 5: 563–573. https://doi.org/10.1111/bcpt.13996.

Duman, C. H., and R. S. Duman. 2015. "Spine Synapse Remodeling in the Pathophysiology and Treatment of Depression." *Neuroscience Letters* 601: 20–29. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.022.

Duman, R. S., and G. K. Aghajanian. 2012. "Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets." *Science* 338, no. 6103: 68–72. https://doi.org/10.1126/science.1222939.

Elser, H., E. Horváth-Puhó, J. L. Gradus, et al. 2023. "Association of Early-, Middle-, and Late-Life Depression With Incident Dementia in a Danish Cohort." *JAMA Neurology* 80, no. 9: 949. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2309.

Erickson, K. I., C. Hillman, C. M. Stillman, et al. 2019. "Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 51, no. 6: 1242–1251. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936.

Erickson, K. I., C. A. Raji, O. L. Lopez, et al. 2010. "Physical Activity Predicts Gray Matter Volume in Late Adulthood." *Neurology* 75, no. 16: 1415–1422. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359.

Erickson, K. I., M. W. Voss, R. S. Prakash, et al. 2011. "Exercise Training Increases Size of hippocampus and Improves Memory." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, no. 7: 3017–3022. https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108.

Farina, F. R., K. Bridgeman, S. Gregory, et al. 2024. "Next Generation Brain Health: Transforming Global Research and Public Health to Promote Prevention of Dementia and Reduce Its Risk in Young Adult Populations." *Lancet Healthy Longevity* 5, no. 12: 100665. https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2024.100665.

Frederiksen, K. S., C. T. Larsen, S. G. Hasselbalch, et al. 2018. "A 16-Week Aerobic Exercise Intervention Does Not Affect Hippocampal Volume and Cortical Thickness in Mild to Moderate Alzheimer's Disease." *Frontiers in Aging Neuroscience* 10: 293. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00293.

Frodl, T., K. Strehl, A. Carballedo, et al. 2020. "Aerobic Exercise Increases Hippocampal Subfield Volumes in Younger Adults and Prevents Volume Decline in the Elderly." *Brain Imaging and Behavior* 14, no. 5: 1577–1587. https://doi.org/10.1007/s11682-019-00088-6.

Gao, C., J. Jiang, Y. Tan, and S. Chen. 2023. "Microglia in Neurodegenerative Diseases: Mechanism and Potential Therapeutic Targets." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8, no. 1: 359. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01588-0.

Garrett, J., C. Chak, T. Bullock, and B. Giesbrecht. 2024. "A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis Provide Evidence for an Effect of Acute Physical Activity on Cognition in Young Adults." *Communications Psychology* 2, no. 1: 82. https://doi.org/10.1038/s44271-024-00124-2.

Ge, C., W. Chen, L. Zhang, Y. Ai, Y. Zou, and Q. Peng. 2023. "Chemogenetic Activation of the HPC-mPFC Pathway Improves Cognitive Dysfunction in Lipopolysaccharide-Induced Brain Injury." *Theranostics* 13, no. 9: 2946–2961. https://doi.org/10.7150/thno.82889.

Gonçalves, R. A., F. K. Sudo, M. V. Lourenco, et al. 2023. "Cerebrospinal Fluid Irisin and Lipoxin A4 Are Reduced in Elderly Brazilian Individuals With Depression: Insight Into Shared Mechanisms Between Depression and Dementia." *Alzheimer's & Dementia* 19, no. 6: 2595–2604. https://doi.org/10.1002/alz.12893.

Goodman, Y., A. J. Bruce, B. Cheng, and M. P. Mattson. 1996. "Estrogens Attenuate and Corticosterone Exacerbates Excitotoxicity, Oxidative Injury, and Amyloid β-Peptide Toxicity in Hippocampal Neurons." *Journal of Neurochemistry* 66, no. 5: 1836–1844. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66051836.x.

Hallberg, L., S. Janelidze, G. Engstrom, A. G. M. Wisén, Å. Westrin, and L. Brundin. 2010. "Exercise-Induced Release of Cytokines in Patients With Major Depressive Disorder." *Journal of Affective Disorders* 126, no. 1–2: 262–267. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.133.

Han, H., Y. Zhao, J. Du, et al. 2023. "Exercise Improves Cognitive Dysfunction and Neuroinflammation in Mice Through Histone H3 Lactylation in Microglia." *Immunity & Ageing* 20, no. 1: 63. https://doi.org/10.1186/s12979-023-00390-4.

Hebda-Bauer, E. K., T. A. Simmons, A. Sugg, et al. 2012. "3xTg-AD Mice Exhibit an Activated Central Stress Axis During Early-Stage Pathology." *Journal of Alzheimer's Disease* 33, no. 2: 407–422. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121438.

Heneka, M. T., W. M. van der Flier, F. Jessen, et al. 2024. "Neuroinflammation in Alzheimer disease." *Nature Reviews Immunology* 25: 321–352. https://doi.org/10.1038/s41577-024-01104-7.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Hoffmeister, L., M. Diekmann, K. Brand, and R. Huber. 2020. "GSK3: A Kinase Balancing Promotion and Resolution of Inflammation." *Cells* 9, no. 4: 820. https://doi.org/10.3390/cells9040820.

Holmes, S. E., R. Hinz, S. Conen, et al. 2018. "Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study." *Biological Psychiatry* 83, no. 1: 61–69. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.005.

Hooper, C., R. Killick, and S. Lovestone. 2008. "The GSK3 Hypothesis of Alzheimer's Disease." *Journal of Neurochemistry* 104, no. 6: 1433–1439. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x.

Hu, J., B. Huang, and K. Chen. 2024. "The Impact of Physical Exercise on Neuroinflammation Mechanism in Alzheimer's Disease." *Frontiers in Aging Neuroscience* 16: 1444716. https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1444716.

Huang, X., X. Zhao, Y. Cai, and Q. Wan. 2022. "The Cerebral Changes Induced by Exercise Interventions in People With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 98: 104547. https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104547.

Huang, Y., L. Li, Y. Gan, et al. 2020. "Sedentary Behaviors and Risk of Depression: A Meta-Analysis of Prospective Studies." *Translational Psychiatry* 10, no. 1: 26. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0715-z.

Hugo, J., and M. Ganguli. 2014. "Dementia and Cognitive Impairment." *Clinics in Geriatric Medicine* 30, no. 3: 421–442. https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001.

Hvid, L. G., D. L. Harwood, S. F. Eskildsen, and U. Dalgas. 2021. "A Critical Systematic Review of Current Evidence on the Effects of Physical Exercise on Whole/Regional Grey Matter Brain Volume in Populations at Risk of Neurodegeneration." *Sports Medicine* 51, no. 8: 1651–1671. https://doi.org/10.1007/s40279-021-01453-6.

Hwang, D.-J., and J.-Y. Cho. 2025. "Stress-Free Voluntary Exercise Promotes Prophylactic Enhancement of Stress Resilience via the Nucleus Reuniens Affecting the Medial Prefrontal Cortex–Hippocampal Pathway." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 57, no. 7: 1402–1412. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003672.

Ishijima, S., H. Baba, H. Maeshima, et al. 2018. "Glucocorticoid May Influence Amyloid β Metabolism in Patients With Depression." *Psychiatry Research* 259: 191–196. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.10.008.

Islam, M. R., S. Valaris, M. F. Young, et al. 2021. "Exercise Hormone Irisin Is a Critical Regulator of Cognitive Function." *Nature Metabolism* 3, no. 8: 1058–1070. https://doi.org/10.1038/s42255-021-00438-z.

Ismail, Z., H. Elbayoumi, C. E. Fischer, et al. 2017. "Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment." *JAMA Psychiatry* 74, no. 1: 58. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3162.

Ji, L., H. Zhang, G. G. Potter, et al. 2017. "Multiple Neuroimaging Measures for Examining Exercise-Induced Neuroplasticity in Older Adults: A Quasi-Experimental Study." *Frontiers in Aging Neuroscience* 9: 102. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00102.

Jia, L., Z. Sun, D. Shi, et al. 2019. "Effects of Different Patterns of Electric Stimulation of the Ventromedial Prefrontal Cortex on Hippocampal–Prefrontal Coherence in a Rat Model of Depression." *Behavioural Brain Research* 356: 179–188. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.032.

Jobson, D. D., Y. Hase, A. N. Clarkson, and R. N. Kalaria. 2021. "The Role of the Medial Prefrontal Cortex in Cognition, Ageing and Dementia." *Brain Communications* 3, no. 3: fcab125. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125.

Katsipis, G., E. E. Tzekaki, E. G. Andreadou, et al. 2024. "The Effect of Physical Exercise With Cognitive Training on Inflammation and Alzheimer's Disease Biomarkers of Mild Cognitive Impairment Patients." *Neuroscience Applied* 3: 104085. https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.104085.

Khoury, R., and G. T. Grossberg. 2019. "Impact of Antidepressant Use on the Trajectory of Alzheimer's Disease: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications." *CNS Drugs* 33, no. 1: 17–29. https://doi.org/10.1007/s40263-018-0590-9.

Kim, Y. S., S. K. Shin, S. B. Hong, and H. J. Kim. 2017. "The Effects of Strength Exercise on hippocampus Volume and Functional Fitness of Older Women." *Experimental Gerontology* 97: 22–28. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.007.

Kimura, D., T. Hosokawa, T. Ujikawa, and T. Ito. 2022. "Effects of Different Exercise Intensities on Prefrontal Activity During a Dual Task." *Scientific Reports* 12, no. 1: 13008. https://doi.org/10.1038/s41598-022-17172-5.

Knox, E. G., M. R. Aburto, G. Clarke, J. F. Cryan, and C. M. O'Driscoll. 2022. "The Blood-Brain Barrier in Aging and Neurodegeneration." *Molecular Psychiatry* 27, no. 6: 2659–2673. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01511-z.

Kouba, B. R., L. de Araujo Borba, P. Borges de Souza, J. Gil-Mohapel, and A. L. S. Rodrigues. 2024. "Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets." *Cells* 13, no. 5: 423. https://doi.org/10.3390/cells13050423.

Kouba, B. R., J. Gil-Mohapel, and A. L. S. Rodrigues. 2022. "NLRP3 Inflammasome: From Pathophysiology to Therapeutic Target in Major Depressive Disorder." *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 1: 133. https://doi.org/10.3390/ijms24010133.

Kress, G. T., E. S. Popa, D. A. Merrill, J. E. Bramen, and P. Siddarth. 2024. "The Impact of Physical Exercise on Hippocampal Atrophy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis." *Neuroreport* 35, no. 8: 529–535. https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000002037.

Lauretti, E., O. Dincer, and D. Praticò. 2020. "Glycogen Synthase Kinase-3 Signaling in Alzheimer's Disease." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research* 1867, no. 5: 118664. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118664.

Leschik, J., B. Lutz, and A. Gentile. 2021. "Stress-Related Dysfunction of Adult Hippocampal Neurogenesis—An Attempt for Understanding Resilience?" *International Journal of Molecular Sciences* 22, no. 14: 7339. https://doi.org/10.3390/ijms22147339.

Leung, D. K. Y., W. C. Chan, A. Spector, and G. H. Y. Wong. 2021. "Prevalence of Depression, Anxiety, and Apathy Symptoms Across Dementia Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 36, no. 9: 1330–1344. https://doi.org/10.1002/gps.5556.

Li, C., K. Cui, X. Zhu, S. Wang, Q. Yang, and G. Fang. 2024. "8-Weeks Aerobic Exercise Ameliorates Cognitive Deficit and Mitigates Ferroptosis Triggered by iron Overload in the Prefrontal Cortex of APPSwe/PSEN1dE9 Mice Through Xc−/GPx4 Pathway." *Frontiers in Neuroscience* 18: 1453582. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1453582.

Li, H., A. P. Sagar, and S. Kéri. 2018. "Microglial Markers in the Frontal Cortex Are Related to Cognitive Dysfunctions in Major Depressive Disorder." *Journal of Affective Disorders* 241: 305–310. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.021.

Li, X., and R. S. Jope. 2010. "Is Glycogen Synthase Kinase-3 a Central Modulator in Mood Regulation?" *Neuropsychopharmacology* 35, no. 11: 2143–2154. https://doi.org/10.1038/npp.2010.105.

Lin, X., D. Lu, Y. Zhu, X. Luo, Z. Huang, and W. Chen. 2020. "The Effects of Cognitive Reserve on Predicting and Moderating the Cognitive and Psychosocial Functioning of Patients With Bipolar Disorder." *Journal of Affective Disorders* 260: 222–231. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.019.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Liu, H., G. Zhao, H. Zhang, and L. Shi. 2013. "Long-Term Treadmill Exercise Inhibits the Progression of Alzheimer's Disease-Like Neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 Transgenic Mice." *Behavioural Brain Research* 256: 261–272. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.008.

Liu, L., J. Tang, X. Liang, et al. 2024. "Running Exercise Alleviates Hippocampal Neuroinflammation and Shifts the Balance of Microglial M1/M2 Polarization Through Adiponectin/AdipoR1 Pathway Activation in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Stress." *Molecular Psychiatry* 29, no. 7: 2031–2042. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02464-1.

Liu, S., Q. Xiao, J. Tang, et al. 2025. "Running Exercise Decreases Microglial Activation in the Medial Prefrontal Cortex in an Animal Model of Depression." *Journal of Affective Disorders* 368: 674–685. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.124.

Liu, X., H. Wang, X. Tian, et al. 2025. "Depression Exacerbates AD Pathology Through Lactate-Dependent Activation of Microglial Kv1.3 to Promote Aβ-Containing Exosome Spreading." *Journal of Neuroinflammation* 22, no. 1: 166. https://doi.org/10.1186/s12974-025-03488-2.

Liu, Y., J. M. T. Chu, T. Yan, et al. 2020. "Short-Term Resistance Exercise Inhibits Neuroinflammation and Attenuates Neuropathological Changes in 3xTg Alzheimer's Disease Mice." *Journal of Neuroinflammation* 17, no. 1: 4. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1653-7.

Liu, Y., G. Zhao, J. Guo, H. Qu, L. Kong, and W. Yue. 2025. "The Efficacy of Exercise Interventions on Depressive Symptoms and Cognitive Function in Adults With Depression: An Umbrella Review." *Journal of Affective Disorders* 368: 779–788. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.074.

Livingston, G., J. Huntley, A. Sommerlad, et al. 2020. "Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission." *Lancet* 396, no. 10248: 413–446. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

Lourenco, M. V., R. L. Frozza, G. B. de Freitas, et al. 2019. "Exercise-Linked FNDC5/Irisin Rescues Synaptic Plasticity and Memory Defects in Alzheimer's Models." *Nature Medicine* 25, no. 1: 165–175. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4.

Luo, Y., Q. Xiao, J. Wang, et al. 2019. "Running Exercise Protects Oligodendrocytes in the Medial Prefrontal Cortex in Chronic Unpredictable Stress Rat Model." *Translational Psychiatry* 9, no. 1: 322. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0662-8.

Martisova, E., B. Aisa, G. Guerenu, and M. Javier Ramirez. 2013. "Effects of Early Maternal Separation on Biobehavioral and Neuropathological Markers of Alzheimer's Disease in Adult Male Rats." *Current Alzheimer Research* 10, no. 4: 420–432. https://doi.org/10.2174/1567205011310040007.

Marx, W., B. W. J. H. Penninx, M. Solmi, et al. 2023. "Major depressive disorder." *Nature Reviews Disease Primers* 9, no. 1: 44. https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1.

Miller, A. H., and C. L. Raison. 2016. "The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target." *Nature Reviews Immunology* 16, no. 1: 22–34. https://doi.org/10.1038/nri.2015.5.

Miron, V. V., C. E. Assmann, V. B. Mostardeiro, et al. 2023. "Resistance Physical Exercise Alleviates Lipopolysaccharide-Triggered Neuroinflammation in Cortex and hippocampus of Rats via Purinergic Signaling." *Neurotoxicology* 99: 217–225. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.10.011.

Mittli, D. 2023. "Inflammatory Processes in the Prefrontal Cortex Induced by Systemic Immune Challenge: Focusing on Neurons." *Brain, Behavior, & Immunity— Health* 34: 100703. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100703.

Mo, M., T. Abzhandadze, M. T. Hoang, et al. 2025. "Antidepressant Use and Cognitive Decline in Patients With Dementia: A National Cohort Study." *BMC Medicine* 23, no. 1: 82. https://doi.org/10.1186/s12916-025-03851-3.

Newcombe, E. A., J. Camats-Perna, M. L. Silva, N. Valmas, T. J. Huat, and R. Medeiros. 2018. "Inflammation: The Link Between Comorbidities, Genetics, and Alzheimer's Disease." *Journal of Neuroinflammation* 15, no. 1: 276. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3.

Nichols, E., J. D. Steinmetz, S. E. Vollset, et al. 2022. "Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." *Lancet Public Health* 7, no. 2: e105–e125. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

Oh, D. H., Y. C. Park, and S. H. Kim. 2010. "Increased Glycogen Synthase Kinase-3β mRNA Level in the Hippocampus of Patients With Major Depression: A Study Using the Stanley Neuropathology Consortium Integrative Database." *Psychiatry Investigation* 7, no. 3: 202. https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.3.202.

Ohta, K., S. Suzuki, K. Warita, et al. 2020. "The Effects of Early Life Stress on the Excitatory/Inhibitory Balance of the Medial Prefrontal Cortex." *Behavioural Brain Research* 379: 112306. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112306.

Omata, N., C.-T. Chiu, P. R. Moya, et al. 2011. "Lentivirally Mediated GSK-3β Silencing in the Hippocampal Dentate Gyrus Induces Antidepressant-Like Effects in Stressed Mice." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14, no. 5: 711–717. https://doi.org/10.1017/S1461145710000726.

Otte, C., S. M. Gold, B. W. Penninx, et al. 2016. "Major depressive disorder." *Nature Reviews Disease Primers* 2, no. 1: 16065. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65.

Ouanes, S., and J. Popp. 2019. "High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature." *Frontiers in Aging Neuroscience* 11: 43. https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043.

Pan, Q., L. Jiang, Y. Xiong, et al. 2025. "Voluntary Running Exercise Promotes Maturation Differentiation and Myelination of Oligodendrocytes Around Aβ Plaques in the Medial Prefrontal Cortex of APP/PS1 Mice." *Brain Research Bulletin* 220: 111170. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111170.

Paolucci, E. M., D. Loukov, D. M. E. Bowdish, and J. J. Heisz. 2018. "Exercise Reduces Depression and Inflammation but Intensity Matters." *Biological Psychology* 133: 79–84. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.015.

Patel, S., B. A. Keating, and R. C. Dale. 2023. "Anti-Inflammatory Properties of Commonly Used Psychiatric Drugs." *Frontiers in Neuroscience* 16: 1039379. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1039379.

Pearce, M., L. Garcia, A. Abbas, et al. 2022. "Association Between Physical Activity and Risk of Depression." *JAMA Psychiatry* 79, no. 6: 550. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609.

Peavy, G. M., K. L. Lange, D. P. Salmon, et al. 2007. "The Effects of Prolonged Stress and APOE Genotype on Memory and Cortisol in Older Adults." *Biological Psychiatry* 62, no. 5: 472–478. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.013.

Pedersen, B. K. 2019. "Physical Activity and Muscle–Brain Crosstalk." *Nature Reviews Endocrinology* 15, no. 7: 383–392. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x.

Pedersen, B. K., and B. Saltin. 2015. "Exercise as Medicine – Evidence for Prescribing Exercise as Therapy in 26 Different Chronic Diseases." *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 25, no. S3: 1–72. https://doi.org/10.1111/sms.12581.

Peng, S., P. Su, L. Liu, et al. 2025. "Formononetin Ameliorates Depression-Like Behaviors Through Rebalancing Microglia M1/M2 Polarization and Inhibiting NLRP3 Inflammasome: Involvement of Activating PPARα-Mediated Autophagy." *Molecular Medicine* 31, no. 1: 153. https://doi.org/10.1186/s10020-025-01217-2.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Sousa - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Peng, Y., R. Chi, G. Liu, W. Tian, J. Zhang, and R. Zhang. 2022. "Aerobic Exercise Regulates Apoptosis Through the PI3K/Akt/GSK-3β Signaling Pathway to Improve Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice." *Neural Plasticity* 2022: 1–12. https://doi.org/10.1155/2022/1500710.

Petersen, A. M. W., and B. K. Pedersen. 2005. "The Anti-Inflammatory Effect of Exercise." *Journal of Applied Physiology* 98, no. 4: 1154–1162. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00164.2004.

Pignataro, P., M. Dicarlo, C. Zecca, et al. 2025. "Correlation Between Irisin and Cognitive Functions in Alzheimer Dementia." *Annals of Clinical and Translational Neurology*. https://doi.org/10.1002/acn3.70117.

Pillai, A. 2022. "Chronic Stress and Complement System in Depression." *Brazilian Journal of Psychiatry* 4, no. 4: 366–367. https://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-2463.

Pizzagalli, D. A., and A. C. Roberts. 2022. "Prefrontal Cortex and Depression." *Neuropsychopharmacology* 47, no. 1: 225–246. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7.

Pláteník, J., Z. Fišar, R. Buchal, et al. 2014. "GSK3β, CREB, and BDNF in Peripheral Blood of Patients With Alzheimer's Disease and Depression." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 50: 83–93. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.12.001.

Qiao, H., M.-X. Li, C. Xu, H.-B. Chen, S.-C. An, and X.-M. Ma. 2016. "Dendritic Spines in Depression: What we Learned From Animal Models." *Neural Plasticity* 2016: 1–26. https://doi.org/10.1155/2016/8056370.

Qin, M., J. Wu, Q. Zhou, Z. Liang, and Y. Su. 2022. "Global Cognitive Effects of Second-Generation Antidepressants in Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Journal of Psychiatric Research* 155: 371–379. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.039.

Rezaei, S., T. D. Prévot, E. Vieira, and E. Sibille. 2024. "LPS-Induced Inflammation Reduces GABAergic Interneuron Markers and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mouse Prefrontal Cortex and hippocampus." *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 38: 100761. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100761.

Rodríguez-Matellán, A., J. Avila, and F. Hernández. 2020. "Overexpression of GSK-3β in Adult Tet-OFF GSK-3β Transgenic Mice, and Not During Embryonic or Postnatal Development, Induces Tau Phosphorylation, Neurodegeneration and Learning Deficits." *Frontiers in Molecular Neuroscience* 13: 561470. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.561470.

Rosa, J. M., A. Camargo, I. A. V. Wolin, M. P. Kaster, and A. L. S. Rodrigues. 2021. "Physical Exercise Prevents Amyloid β1-40-Induced Disturbances in NLRP3 Inflammasome Pathway in the hippocampus of Mice." *Metabolic Brain Disease* 36, no. 2: 351–359. https://doi.org/10.1007/s11011-020-00646-8.

Rosas-Sánchez, G. U., L. J. Germán-Ponciano, G. Guillen-Ruiz, et al. 2024. "Neuroplasticity and Mechanisms of Action of Acute and Chronic Treatment With Antidepressants in Preclinical Studies." *Biomedicine* 12, no. 12: 2744. https://doi.org/10.3390/biomedicines12122744.

Ross, R., B. H. Goodpaster, L. G. Koch, et al. 2019. "Precision Exercise Medicine: Understanding Exercise Response Variability." *British Journal of Sports Medicine* 53, no. 18: 1141–1153. https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100328.

Ruggiero, R. N., M. T. Rossignoli, D. B. Marques, et al. 2021. "Neuromodulation of Hippocampal-Prefrontal Cortical Synaptic Plasticity and Functional Connectivity: Implications for Neuropsychiatric Disorders." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 15: 732360. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.732360.

Santos, M. A. O., L. S. Bezerra, A. R. M. R. Carvalho, and A. M. Brainer-Lima. 2018. "Global Hippocampal Atrophy in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies." *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 40, no. 4: 369–378. https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0130.

Sasaki, T., M. Sugiyama, M. Kuno, et al. 2024. "Voluntary Exercise Suppresses Inflammation and Improves Insulin Resistance in the Arcuate Nucleus and Ventral Tegmental Area in Mice on a High-Fat Diet." *Physiology & Behavior* 287: 114703. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114703.

Savarimuthu, A., and R. J. Ponniah. 2024. "Cognition and Cognitive Reserve." *Integrative Psychological and Behavioral Science* 58, no. 2: 483–501. https://doi.org/10.1007/s12124-024-09821-3.

Schaeffer, E., B. Roeben, O. Granert, et al. 2022. "Effects of Exergaming on Hippocampal Volume and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Parkinson's Disease." *European Journal of Neurology* 29, no. 2: 441–449. https://doi.org/10.1111/ene.15165.

Setiawan, E., A. A. Wilson, R. Mizrahi, et al. 2015. "Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes." *JAMA Psychiatry* 72, no. 3: 268. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427.

Sewell, K. R., J. D. Doecke, C. Xiong, et al. 2024. "Longitudinal Associations Between Exercise and Biomarkers in Autosomal Dominant Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia* 20, no. 11: 7923–7939. https://doi.org/10.1002/alz.14270.

Sheline, Y. I., T. West, K. Yarasheski, et al. 2014. "An Antidepressant Decreases CSF Aβ Production in Healthy Individuals and in Transgenic AD Mice." *Science Translational Medicine* 6, no. 236re4. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008169.

Sims, R., S. J. van der Lee, A. C. Naj, et al. 2017. "Rare Coding Variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 Implicate Microglial-Mediated Innate Immunity in Alzheimer's Disease." *Nature Genetics* 49, no. 9: 1373–1384. https://doi.org/10.1038/ng.3916.

Smith, S. M., and W. W. Vale. 2006. "The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in Neuroendocrine Responses to Stress." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8, no. 4: 383–395. https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith.

Sotiropoulos, I., C. Catania, L. G. Pinto, et al. 2011. "Stress Acts Cumulatively to Precipitate Alzheimer's Disease-Like Tau Pathology and Cognitive Deficits." *Journal of Neuroscience* 31, no. 21: 7840–7847. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.

Stern, Y. 2009. "Cognitive reserve☆." *Neuropsychologia* 47, no. 10: 2015–2028. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.

Stern, Y. 2012. "Cognitive Reserve in Ageing and Alzheimer's Disease." *Lancet Neurology* 11, no. 11: 1006–1012. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6.

ten Brinke, L. F., N. Bolandzadeh, L. S. Nagamatsu, et al. 2015. "Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume in Older Women With Probable Mild Cognitive Impairment: A 6-Month Randomised Controlled Trial." *British Journal of Sports Medicine* 49, no. 4: 248–254. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093184.

Terstege, D. J., S. Jabeen, L. A. M. Galea, J. R. Epp, and D. Sargin. 2025. "SSRIs Reduce Plasma Tau and Restore Dorsal Raphe Metabolism in Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia* 21, no. 2: e14579. https://doi.org/10.1002/alz.14579.

Toledo, J. B., E. Toledo, M. W. Weiner, et al. 2012. "Cardiovascular Risk Factors, Cortisol, and Amyloid-β Deposition in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative." *Alzheimer's & Dementia* 8, no. 6: 483–489. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.08.008.

Trotta, T., M. Antonietta Panaro, A. Cianciulli, G. Mori, A. Di Benedetto, and C. Porro. 2018. "Microglia-Derived Extracellular Vesicles in Alzheimer's Disease: A Double-Edged Sword." *Biochemical Pharmacology* 148: 184–192. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.020.

van de Pol, L. A., A. Hensel, F. Barkhof, H. J. Gertz, P. Scheltens, and W. M. van der Flier. 2006. "Hippocampal Atrophy in Alzheimer Disease:

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Sousa - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Age Matters." *Neurology* 66, no. 2: 236–238. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194240.47892.4d.

van der Flier, W. M., M. E. de Vugt, E. M. A. Smets, M. Blom, and C. E. Teunissen. 2023. "Towards a Future Where Alzheimer's Disease Pathology Is Stopped Before the Onset of Dementia." *Nature Aging* 3, no. 5: 494–505. https://doi.org/10.1038/s43587-023-00404-2.

Venezia, R. G., M. Gorlyn, A. K. Burke, M. A. Oquendo, J. J. Mann, and J. G. Keilp. 2018. "The Impact of Cognitive Reserve on Neurocognitive Performance in Major Depressive Disorder." *Psychiatry Research* 270: 211–218. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.031.

Vilela, T. C., A. P. Muller, A. P. Damiani, et al. 2017. "Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms." *Molecular Neurobiology* 54, no. 10: 7928–7937. https://doi.org/10.1007/s12035-016-0272-x.

Wallensten, J., G. Ljunggren, A. Nager, et al. 2023. "Stress, Depression, and Risk of Dementia—A Cohort Study in the Total Population Between 18 and 65 Years Old in Region Stockholm." *Alzheimer's Research & Therapy* 15, no. 1: 161. https://doi.org/10.1186/s13195-023-01308-4.

Wan, C., L. Shi, Y. Lai, et al. 2024. "Long-Term Voluntary Running Improves Cognitive Ability in Developing Mice by Modulating the Cholinergic System, Antioxidant Ability, and BDNF/PI3K/Akt/CREB Pathway." *Neuroscience Letters* 836: 137872. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2024.137872.

Wang, H., Y. He, Z. Sun, et al. 2022. "Microglia in Depression: An Overview of Microglia in the Pathogenesis and Treatment of Depression." *Journal of Neuroinflammation* 19, no. 1: 132. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02492-0.

Wang, L. R., and S.-S. Baek. 2018. "Treadmill Exercise Activates PI3K/Akt Signaling Pathway Leading to GSK-3β Inhibition in the Social Isolated Rat Pups." *Journal of Exercise Rehabilitation* 14, no. 1: 4–9. https://doi.org/10.12965/jer.1836054.027.

Wang, M., H. Zhang, J. Liang, J. Huang, and N. Chen. 2023. "Exercise Suppresses Neuroinflammation for Alleviating Alzheimer's Disease." *Journal of Neuroinflammation* 20, no. 1: 76. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02753-6.

Wang, Y., M. Li, J. Tang, et al. 2011. "Glucocorticoids Facilitate Astrocytic Amyloid-β Peptide Deposition by Increasing the Expression of APP and BACE1 and Decreasing the Expression of Amyloid-β-Degrading Proteases." *Endocrinology* 152, no. 7: 2704–2715. https://doi.org/10.1210/en.2011-0145.

Wang, Y.-J., Q.-G. Ren, W.-G. Gong, et al. 2016. "Escitalopram Attenuates β-Amyloid-Induced Tau Hyperphosphorylation in Primary Hippocampal Neurons Through the 5-HT1A Receptor Mediated Akt/GSK-3β Pathway." *Oncotarget* 7, no. 12: 13328–13339. https://doi.org/10.18632/oncotarget.7798.

Wei, J., L. Liu, X. Song, et al. 2023. "Physical Exercise Modulates the Microglial Complement Pathway in Mice to Relieve Cortical Circuitry Deficits Induced by Mutant Human TDP-43." *Cell Reports* 42, no. 3: 112240. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112240.

White, S., R. Mauer, C. Lange, O. Klimecki, W. Huijbers, and M. Wirth. 2023. "The Effect of Plasma Cortisol on Hippocampal Atrophy and Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment." *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 15, no. 3: e12463. https://doi.org/10.1002/dad2.12463.

Wiels, W., C. Baeken, and S. Engelborghs. 2020. "Depressive Symptoms in the Elderly—An Early Symptom of Dementia? A Systematic Review." *Frontiers in Pharmacology* 11: 34. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00034.

Wilckens, K. A., C. M. Stillman, A. M. Waiwood, et al. 2021. "Exercise Interventions Preserve Hippocampal Volume: A Meta-Analysis." *Hippocampus* 31, no. 3: 335–347. https://doi.org/10.1002/hipo.23292.

World Health Organization. 2023. "Depressive Disorder (Depression)."

Wrann, C. D., J. P. White, J. Salogiannnis, et al. 2013. "Exercise Induces Hippocampal BDNF Through a PGC-1α/FNDC5 Pathway." *Cell Metabolism* 18, no. 5: 649–659. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008.

Wu, T., B. Dejanovic, V. D. Gandham, et al. 2019. "Complement C3 Is Activated in Human AD Brain and Is Required for Neurodegeneration in Mouse Models of Amyloidosis and Tauopathy." *Cell Reports* 28, no. 8: 2111–2123.e6. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.060.

Xia, M., X. Li, L. Yang, et al. 2018. "The Ameliorative Effect of Fluoxetine on Neuroinflammation Induced by Sleep Deprivation." *Journal of Neurochemistry* 146, no. 1: 63–75. https://doi.org/10.1111/jnc.14272.

Xiao, K., Y. Luo, X. Liang, et al. 2021. "Beneficial Effects of Running Exercise on Hippocampal Microglia and Neuroinflammation in Chronic Unpredictable Stress-Induced Depression Model Rats." *Translational Psychiatry* 11, no. 1: 461. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01571-9.

Xiao, W., Y. Yang, L. Bai, et al. 2025. "Exercise-Induced Irisin Ameliorates Cognitive Impairment Following Chronic Cerebral Hypoperfusion by Suppressing Neuroinflammation and Hippocampal Neuronal Apoptosis." *Journal of Neuroinflammation* 22, no. 1: 168. https://doi.org/10.1186/s12974-025-03493-5.

Xie, Y., Z. Wu, L. Sun, et al. 2022. "Swimming Exercise Reverses Chronic Unpredictable Mild Stress–Induced Depression-Like Behaviors and Alleviates Neuroinflammation and Collapsing Response Mediator Protein-2–Mediated Neuroplasticity Injury in Adult Male Mice." *Neuroreport* 33, no. 6: 272–282. https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001779.

Yadav, N., A. Toader, and P. Rajasethupathy. 2024. "Beyond hippocampus: Thalamic and Prefrontal Contributions to an Evolving Memory." *Neuron* 112, no. 7: 1045–1059. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.12.021.

Yan, L., M. Wang, F. Yang, et al. 2023. "Physical Exercise Mediates a Cortical FMRP–mTOR Pathway to Improve Resilience Against Chronic Stress in Adolescent Mice." *Translational Psychiatry* 13, no. 1: 16. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02311-x.

Yan, L., Y. Wang, H. Hu, et al. 2024. "Physical Exercise Mediates Cortical Synaptic Protein Lactylation to Improve Stress Resilience." *Cell Metabolism* 36, no. 9: 2104–2117.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.018.

Yang, C., X. Guo, G. H. Wang, et al. 2014. "Changes in Tau Phosphorylation Levels in the hippocampus and Frontal Cortex Following Chronic Stress." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 47, no. 3: 237–244. https://doi.org/10.1590/1414-431X20133275.

Yang, J., L. Wise, and K. Fukuchi. 2020. "TLR4 Cross-Talk With NLRP3 Inflammasome and Complement Signaling Pathways in Alzheimer's Disease." *Frontiers in Immunology* 11: 724. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00724.

Yang, L., C. Liu, W. Li, et al. 2021. "Depression-Like Behavior Associated With E/I Imbalance of mPFC and Amygdala Without TRPC Channels in Mice of Knockout IL-10 From Microglia." *Brain, Behavior, and Immunity* 97: 68–78. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.06.015.

Yin, J., A. John, and D. Cadar. 2024. "Bidirectional Associations of Depressive Symptoms and Cognitive Function Over Time." *JAMA Network Open* 7, no. 6: e2416305. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16305.

Zajkowska, Z., N. Gullett, A. Walsh, et al. 2022. "Cortisol and Development of Depression in Adolescence and Young Adulthood—A Systematic Review and Meta-Analysis." *Psychoneuroendocrinology* 136: 105625. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625.

Zetterberg, H., and B. B. Bendlin. 2021. "Biomarkers for Alzheimer's Disease—Preparing for a New Era of Disease-Modifying Therapies." *Molecular Psychiatry* 26, no. 1: 296–308. https://doi.org/10.1038/s41380-020-0721-9.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Sousa - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Zhang, D.-Q., G. Li, Z.-D. Fu, et al. 2025. "Irisin Ameliorates Cognitive Impairment in a Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation Mouse Model by Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Pathway in Microglia." *Neuropharmacology* 278: 110572. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110572.

Zhang, J., Y. Zhang, J. Wang, Y. Xia, J. Zhang, and L. Chen. 2024. "Recent Advances in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Clinical Trials and New Drug Development Strategies." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9, no. 1: 211. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3.

Zhang, J., X. Zheng, and Z. Zhao. 2023. "A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy Outcomes of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Depression in Alzheimer's Disease." *BMC Neurology* 23, no. 1: 210. https://doi.org/10.1186/s12883-023-03191-w.

Zhang, L., Y. Chen, Y. Fan, and L. Shi. 2024. "Treadmill Exercise Pretreatment Ameliorated Structural Synaptic Plasticity Impairments of Medial Prefrontal Cortex in Vascular Dementia Rat and Improved Recognition Memory." *Scientific Reports* 14, no. 1: 7116. https://doi.org/10.1038/s41598-024-57080-4.

Zhang, N., X. Wang, M. Feng, et al. 2024. "Early-Life Exercise Induces Immunometabolic Epigenetic Modification Enhancing Anti-Inflammatory Immunity in Middle-Aged Male Mice." *Nature Communications* 15, no. 1: 3103. https://doi.org/10.1038/s41467-024-47458-3.

Zhang, W., D. Xiao, Q. Mao, and H. Xia. 2023. "Role of Neuroinflammation in Neurodegeneration Development." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8, no. 1: 267. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5.

Zhang, X.-H., C.-C. Tan, Y.-W. Zheng, et al. 2025. "Interactions Between Mild Depressive Symptoms and Amyloid Pathology on the Trajectory of Neurodegeneration, Cognitive Decline, and Risk of Alzheimer's Disease." *Journal of Affective Disorders* 368: 73–81. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.235.

Zhao, J., M. Wei, M. Guo, et al. 2024. "GSK3: A Potential Target and Pending Issues for Treatment of Alzheimer's Disease." *CNS Neuroscience & Therapeutics* 30, no. 7: e14818. https://doi.org/10.1111/cns.14818.

Zheng, C., and T. Zhang. 2015. "Synaptic Plasticity-Related Neural Oscillations on hippocampus–Prefrontal Cortex Pathway in Depression." *Neuroscience* 292: 170–180. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.071.

Zouhal, H., U. Granacher, A. C. Hackney, S. Li, and I. Laher. 2022. "Editorial: Exercise Physiology and Its Role in Chronic Disease Prevention and Treatment—Mechanisms and Insights." *Frontiers in Physiology* 13: 1038119. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1038119.

Zrzavy, T., R. Höftberger, T. Berger, et al. 2019. "Pro-Inflammatory Activation of Microglia in the Brain of Patients With sepsis." *Neuropathology and Applied Neurobiology* 45, no. 3: 278–290. https://doi.org/10.1111/nan.12502.

14714159, 2025, 8, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.70185 by Pedro Borges de Souza - Capes , Wiley Online Library on [07/08/2025]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License