

O ENVOLVIMENTO DO RECEPTOR DOPAMINÉRGICO D₁ NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA *N*-(3- (FENILSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA EM CAMUNDONGOS

EVELYN MIANES BESCKOW¹; CAMILA SIMÕES PIRES¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹; MAIRA REGINA GIEHL²; BENHUR GODOI²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹.

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas – evy591@gmail.com; simoespirescamila@gmail.com; marciajr_15@hotmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

² Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos, Universidade Federal da Fronteira Sul - benhur.godoi@uffs.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é caracterizado por sintomas heterogêneos, como humor deprimido, perda de interesse ou prazer, diminuição de energia, sentimento de culpa e fracasso, distúrbios de humor e apetite e dificuldade de concentração. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, sofram com esse transtorno (MALHI *et al.*, 2018). Entretanto, apesar do elevado número de casos, os aspectos patofisiológicos do TDM não são completamente compreendidos.

A hipótese mais aceita é a teoria monoaminérgica, na qual a deficiência dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina estaria intimamente associada à patogênese da depressão. Além disso, ela foi capaz de proporcionar o desenvolvimento de terapias funcionais utilizadas até hoje (COPPEN, 1967).

No entanto, apesar da disponibilidade de inúmeros antidepressivos, o tratamento atual ainda não é o ideal. Efeitos colaterais indesejados, taxas de resposta modestas e início de ação lenta são as principais deficiências (SILVA *et al.*, 2019). Dessa forma, é de grande interesse que os pesquisadores continuem desenvolvendo novas alternativas para o tratamento do TDM.

Em estudos anteriores, nosso grupo de pesquisa identificou um efeito do tipo antidepressivo da *N*-(3- (fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB) em camundongos fêmeas e machos. Identificou-se também que o mecanismo de ação da SePB está relacionado ao sistema serotoninérgico, pois há uma dependência entre o efeito do composto e os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃ (BESCKOW *et al.*, 2020).

Além do sistema serotoninérgico, já foi evidenciado que o sistema dopaminérgico pode ser um alvo promissor para o tratamento do TDM (ORIT *et al.*, 2020a). O receptor de dopamina D₁ possui maior densidade no estriado ventral de camundongos e humanos, uma das áreas centrais que estão implicadas na patologia da depressão (Duric *et al.*, 2017). Este receptor também parece exercer uma importante relação com o mecanismo terapêutico do antidepressivo fluoxetina (SHUTO *et al.*, 2020).

Tendo em vista todas estas informações, e com a finalidade de explorar se outros sistemas de neurotransmissão estão envolvidos no efeito do tipo antidepressivo da SePB, no presente estudo, avaliamos se o receptor dopaminérgico D₁ faz parte do mecanismo de ação do SePB.

2. METODOLOGIA

2.1 Composto: A SePB (Figura 1), foi sintetizada no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) da Universidade

Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Campus Cerro Largo. Foi diluída em óleo de canola para administração intragástrica, no volume de 10 mL/kg. O antagonista SCH23390 foi adquirido da Sigma-Aldrich (St Louis, Missouri, USA), diluído em solução salina 0,9% e administrado por via subcutânea (s.c.) no volume de 10 mL/kg.

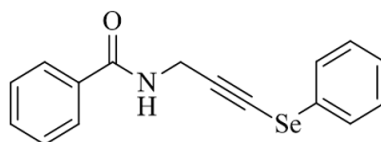


Figura 1. Estrutura química da benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB)

2.2 Animais: Os testes foram realizados em camundongos adultos machos da raça Swiss (25-30g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPEL (CEEAA 4903-2017). Os grupos de animais foram acondicionados em caixas separadas, sob temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e mantidos em um ciclo de 12h claro/12h escuro. A dieta foi constituída de ração comercial (GUABI, RS, Brasil) e água fresca *ad libitum*.

2.3 Procedimentos experimentais: Para investigar uma possível contribuição do receptor D_1 sobre o efeito do tipo antidepressivo demonstrado pela SePB, camundongos adultos machos foram pré-tratados com SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c., um antagonista de receptores D_1) ou solução salina (10 ml/kg, i.p.). Após 15 min os animais receberam SePB (10 mg/kg, i.g.) ou óleo de canola (10 ml/kg, i.g.) e 30 minutos depois foram submetidos ao teste de suspensão da cauda (TSC). O TSC foi realizado conforme STERU et al. (1985), sendo avaliados os parâmetros tempo de imobilidade e latência para o primeiro episódio de imobilidade dos animais. Com o objetivo de descartar qualquer potencial efeito sedativo sobre os camundongos, 4 minutos antes do TSC foi realizado o teste do campo aberto (TCA) conforme WALSH et al. (1976), onde foi avaliado o número de cruzamentos nos quadrantes e o número de elevações.

2.4. Análise estatística: A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'Agostino. Os dados experimentais foram demonstrados como média \pm erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos testes comportamentais foi possível observar que ocorreu uma redução significativa do tempo de imobilidade dos camundongos submetidos ao tratamento com SePB (10 mg/kg) mais salina 0,9% [$F(1,38) = 12,99$, $p < 0,001$], quando comparado ao grupo controle (Figura 2A). Estes resultados corroboram com as avaliações já realizadas pelo nosso grupo de pesquisa, demonstrando que a SePB possui um efeito do tipo antidepressivo em camundongos (BESCKOW et al., 2020). Este efeito não foi observado no grupo de animais que recebeu SePB (10 mg/kg) mais SCH23390 (0,01 mg/kg), uma vez que não houve redução no tempo de imobilidade [$F(1,38) = 12,99$, $p < 0,001$].

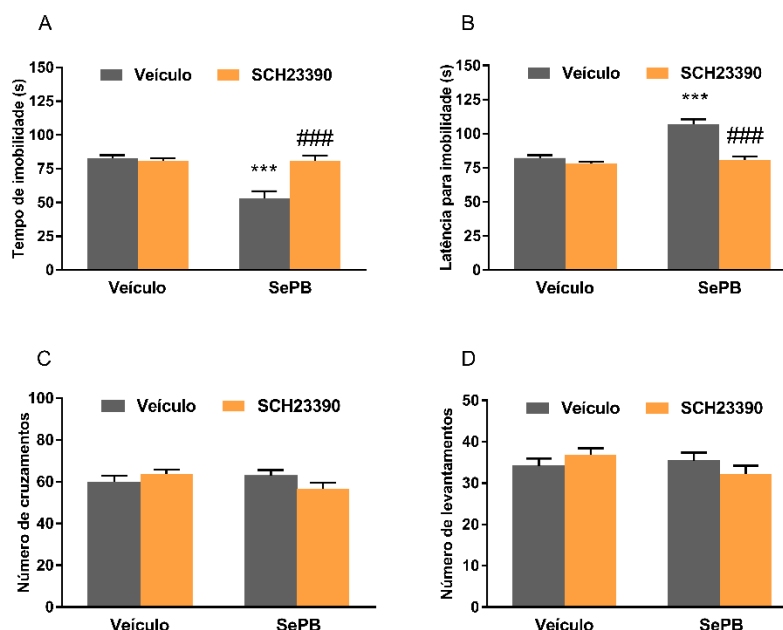


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c.) 15 minutos antes da administração da SePB (10 mg/kg, i.g) no TSC (A: tempo de imobilidade; B: latência para imobilidade) e no TCA (C: número de cruzamentos; D: número de elevações); n = 11 - 12 animais por grupo. *** P < 0,001 quando comparado ao grupo controle tratado com veículo. ### P < 0,001 quando comparado ao grupo tratado com a SePB.

Em relação a latência para o primeiro episódio de imobilidade, identificou-se um aumento significativo no grupo de animais que recebeu SePB (10 mg/kg) mais salina 0,9% [$F(1,38) = 28,68$, $p < 0,001$], quando comparado ao grupo de animais controle (Figura 2B). A administração de SePB mais SCH23390 (0,01 mg/kg) resultou em um bloqueio no aumento do tempo de latência para imobilidade, gerada pela administração de somente SePB [$F(1,38) = 18,33$, $p = 0,0001$]. Os resultados presentes na Figura 2C e 2D, demonstram que não houve alteração no padrão locomotor nos animais, descartando qualquer interferência de possíveis efeitos sedativos nos camundongos.

As análises indicaram que o receptor de dopamina D_1 pode estar envolvido no efeito terapêutico demonstrado pela SePB, devido a diferença estatisticamente significativa nos parâmetros comportamentais dos camundongos após a administração de um antagonista do receptor D_1 associado a SePB, em comparação ao grupo de animais que recebeu somente SePB. Um estudo de DESORMEAUX et al. (2020), evidenciou que a modulação farmacológica do receptor D_1 por um agonista induz efeitos do tipo antidepressivo em roedores. Evidências literárias somadas aos nossos resultados, incentivam mais estudos sobre a modulação específica deste receptor no tratamento do TDM.

4. CONCLUSÕES

Utilizando ferramentas farmacológicas demonstramos que o efeito do tipo antidepressivo apresentado pela SePB em camundongos depende da modulação de receptores D_1 e, conseqüentemente, do sistema dopaminérgico. Estes resultados contribuem para elucidar o mecanismo de ação do efeito terapêutico da SePB, demonstrado em testes pré-clínicos. Também, pode colaborar para o *design* de novos fármacos antidepressivos. Como perspectivas futuras, pretendemos

avaliar se há relação entre o sistema noradrenérgico e o efeito do tipo antidepressivo da SePB.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BESCKOW, E. M.; NONEMACHER, N. T.; GARCIA, C. S.; DA SILVA ESPINDOLA, C. N. *et al.* Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology (Berl)*, Alemanha, 2020.

COPPEN, A. The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry*, Reino Unido, v. 113, n. 504, p. 1237-1264, 1967.

DESORMEAUX, C.; DEMARS, F.; DAVENAS, E.; JAY, T.M. *et al.* Selective activation of D1 dopamine receptors exerts antidepressant-like activity in rats. *Journal of psychopharmacology*, Inglaterra, v. 34, n. 12, p. 1443-1448, 2020.

DURIC, V.; BANASR, M.; FRANKLIN, T.; LEPACK, A. *et al.* Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D3 Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. *Int J Neuropsychopharmacol*, Reino Unido, v. 20, n. 10, p. 788-796, 2017.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. *Lancet*, Reino Unido, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018.

ORIT, D.; ILIANA, B.; NATHANIEL, G. *et al.* D1 Dopamine Receptor Activation Induces Neuronal eEF2 Pathway-Dependent Protein Synthesis. *Front Mol Neuroscience*, suíça, v. 15, p. 13-67, 2020a.

SHUTO, T.; KUROIWA, M.; Sotogaku, N. *et al.* Obligatory roles of dopamine D1 receptors in the dentate gyrus in antidepressant actions of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine. *Mol Psychiatry*, Reino Unido, v. 25, p. 1229–1244, 2020.

SILVA, D. *et al.* Molecular Modelling of Potential Candidates for the Treatment of Depression. *Molecular informatics*, Alemanha, v. 38, n. 7, 2019.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, Alemanha, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull*, Estados Unidos, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.