

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA AÇÃO DO TIPO-ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO ((4-METOXIFENIL)TIO)BENZO[C][1,2,5]TIADIAZOL (MTDZ) EM CAMUNDONGOS

MELIZA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA¹; KARLINE DA COSTA RODRIGUES²;
NELSOL LUIS DE CAMPOS DOMINGUES³; BEATRIZ FUZINATO DOS SANTOS⁴;
ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – melizacoliveira@hotmail.com;

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – line.karline@hotmail.com;

³Universidade Federal da Grande Dourados – nelsondomingues@ufgd.edu.br;

⁴Universidade Federal da Grande Dourados – beatriz_biafuzinato@hotmail.com;

⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – ethelwihelm@yahoo.com.br (co-orientadora)

⁶Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma desordem mental, normalmente associado a outras comorbidades, gerando consequências sociais e socioeconômicas (SCHMAAL et al., 2020). Com o atual cenário de coronavírus 2019 (COVID-19), foi evidenciado que a pandemia acarretou em um efeito nocivo na saúde mental da população, que implicou no aumento da incidência de depressão (JOHNS et al., 2022; XIANG et al., 2020). Uma vez que a depressão possui diferentes vias fisiopatológicas, não totalmente elucidadas, existem diferentes classes de antidepressivos que podem ser utilizadas para o manejo da mesma (KENNY et al., 2014), como inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Porém, estes tratamentos utilizados para TDM podem apresentar diferentes efeitos adversos correlacionados ao uso prolongado, bem como início de ação tardio (FABBRI; SERRETTI, 2020). Logo, torna-se interessante avaliar o potencial efeito do tipo-antidepressivo de novos compostos que apresentem vantagens frente outros já utilizados na clínica. Desta forma, com o impacto do TDM na qualidade de vida e outros fatores limitantes dos tratamentos atualmente disponíveis, nosso grupo de pesquisa tem dedicado atenção ao desenvolvimento de novos tratamentos para a depressão.

Recentemente, o composto ((4-metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (MTDZ), um derivado da arilsulfanil-benzo-2,1,3-tiadiazóis, destacou-se ao demonstrar a capacidade de inibir a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em córtices cerebrais de camundongos em um estudo *in vitro*, bem como ações antinociceptivas e anti-amnésicas em camundongos (DA COSTA RODRIGUES et al., 2022; DA MOTTA et al., 2022). A disfunção colinérgica, em parte, pode estabelecer uma ligação com o TDM, uma vez que pode precipitar o curso da doença e predispor o TDM por desregulação de outros circuitos neurobiológicos. Com base nisso, o objetivo do presente estudo foi investigar a contribuição dos sistemas serotoninérgicos e nitrérgicos na ação do tipo-antidepressiva exercida pelo MTDZ em camundongos.

2. METODOLOGIA

O composto MTDZ (Fig.1) foi preparado e caracterizado por métodos previamente descritos (SANTOS et al., 2021). Para realização deste estudo foram utilizados camundongos *Swiss* adultos machos e fêmeas (25-35g). O experimento foi conduzido de acordo com normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal na Universidade Federal de Pelotas (CONCEA nº 8970-2021)

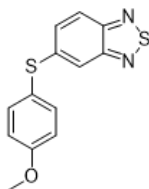


Figura 1. Estrutura química do 5-((4 metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiodiazol(MTDZ).

Para avaliar as atividades da MAO-A e MAO-B, um grupo de animais machos e fêmeas foram pré-tratados com MTDZ (10mg/kg, i.g.) ou óleo de canola (controle, 10 mg/kg, i.g.), após 30 minutos foram eutanasiados e em seguida os córtices cerebral e hipocampo foram removidos para análise *ex vivo*.

Para avaliar a ação do tipo-antidepressiva do composto MTDZ foram realizadas administrações de diferentes antagonistas e realizado o teste do nado forçado (TNF) em camundongos machos (PORSOLT; BERTIN; JALFRE, 1977). Para investigação da via serotoninérgica na ação do tipo antidepressiva do MTDZ, os animais foram pré-tratados com: i) WAY100635 (0,1 mg/kg, subcutâneo (s.c.), antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A}); ii) Ketanserina (5 mg/kg, intraperitoneal (i.p.), antagonista do receptor 5-HT_{2A/2C}); iii) Ondansetrona (1 mg/kg, i.p., antagonista do receptor 5-HT₃); iv) Pindolol (32 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor 5-HT_{1A/1B}). Após 15 min de administração de WAY100635 e Ondansetrona, 30 min de Ketanserina e 45 min de Pindolol, os camundongos receberam o tratamento com MTDZ (10mg/kg, i.g.) ou óleo de canola (veículo de diluição, 10 ml/kg, i.g.) e foram testados no TNF 30 minutos depois.

Para avaliar a via L-arginina-Oxido nítrico (ON) os camundongos foram pré-tratados com L-arginina (500 mg/kg i.p., um precursor de ON). Após 30 min, foi administrado MTDZ (10 mg/kg, i.g.) ou óleo de canola (veículo, 10 ml/kg, i.g.) e o TNF foi realizada 30 minutos após este tratamento. Todas as doses e tempos de tratamento com os antagonistas foram escolhidos com base em estudos anteriores.

Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (SEM), com 8 animais por grupo. A análise estatística foi realizada pelo software GraphPad Prism usando análise de variância (ANOVA) de uma via (para dados de TNF na avaliação dos mecanismos) e duas vias (para dados da atividade da MAO-A e MAO-B), seguidas do teste de Tukey. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos resultados foi possível verificar que o tratamento com MTDZ diminuiu a atividades da enzima MAO-A nos córtices cerebral (Fig 2A) e hipocampo (Fig 2B). Por outro lado, o tratamento com MTDZ não alterou a atividade da MAO-B em ambas estruturas cerebrais (Fig 2C e Fig 2D). Pode-se sugerir que, o MTDZ é capaz de inibir seletivamente a atividade da MAO-A e que este efeito pode contribuir para o efeito do tipo-antidepressivo do composto.

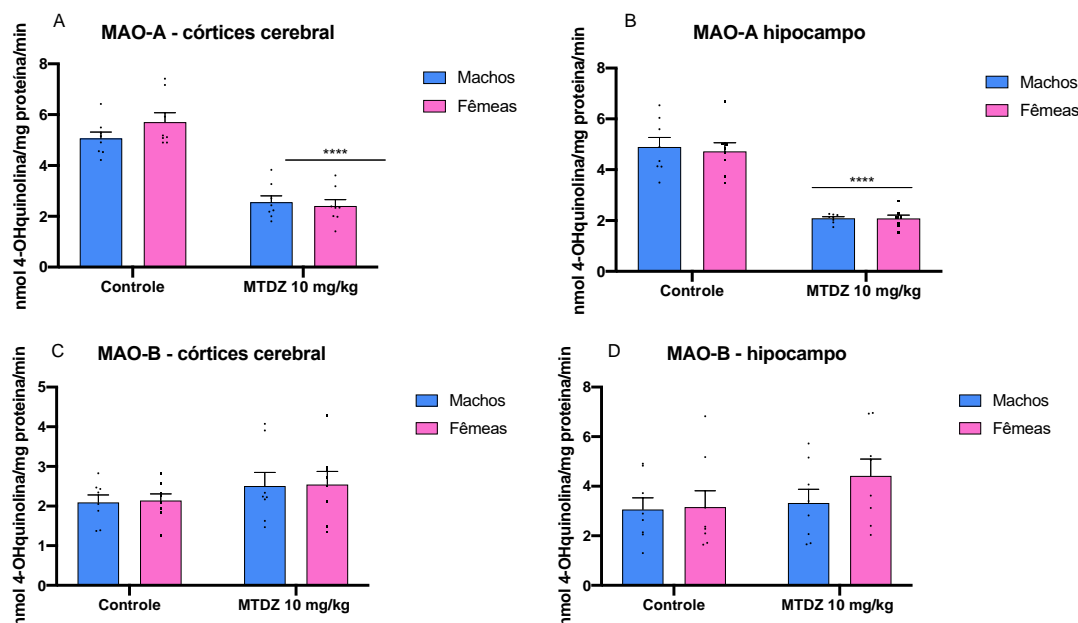


Figura 2. Efeito do do 5-((4 metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiodiazol(MTDZ) na atividade da MAO: (a) MAO- A em córtices cerebral; (b) MAO-A em hipocampo; (c) MAO- B em córtices cerebral; (d) MAO-B em hipocampo. (****) indicam $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo controle.

O envolvimento do sistema serotoninérgico na ação tipo-antidepressiva do MTDZ no TNF está demonstrada na Figura 3A. Logo, observou-se que o pré-tratamento com antagonistas serotoninérgicos impediram a ação do tipo-antidepressiva do MTDZ em camundongos, com exceção do antagonista Ketanserina. Logo, sugere-se que a interação simultânea com receptores do sistema serotoninérgico pode contribuir com o efeito do tipo-antidepressivo exercido pelo composto MTDZ. Ademais, foi verificado que o pré-tratamento com L-arginina (um precursor de ON), preveniu frente a ação do tipo-antidepressiva exercida pelo MTDZ no TNF, uma vez que a administração do antagonista não apresentou a redução no tempo de imobilidade quando comparada ao grupo MTDZ (Fig.3C). Sugere-se desta forma que a ação do composto também possa estar envolvida com a via do ON.

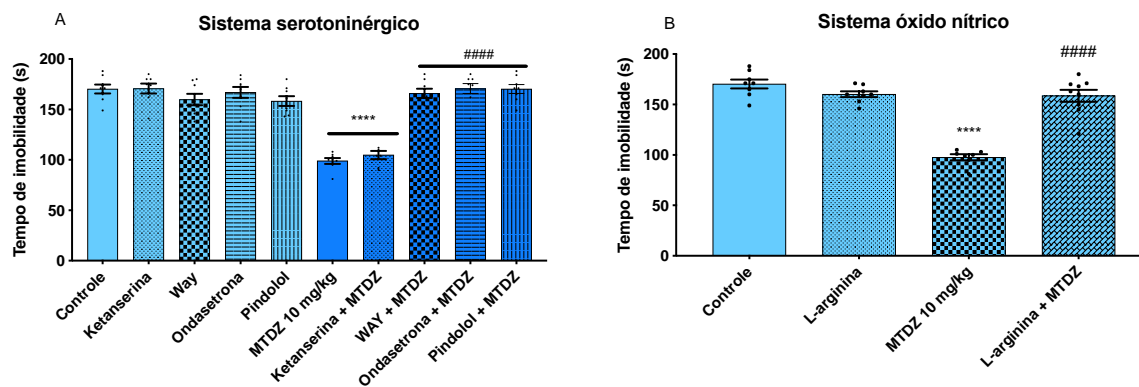


Figura 3A e 3C. Efeito do do 5-((4 metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiodiazol(MTDZ) no mecanismo TNF: (a) Sistema serotoninérgico (b) Sistema ON. (****) indicam $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo controle; (####) indicam $p < 0,0001$ quando comparado com o grupo MTDZ.

4. CONCLUSÕES

Através dos resultados apresentados, é possível destacar que a administração do composto MTDZ foi capaz de inibir seletivamente a atividade da enzima MAO-A, bem como seu efeito do tipo-antidepressivo pode correlacionar-se com sistema serotoninérgico e com a via do ON. Assim, o composto MTDZ apresenta efeitos promissores, visto os resultados obtidos, porém são necessários mais estudos para esclarecer outros possíveis mecanismos de ação que possam estar envolvidos ao composto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DA COSTA RODRIGUES, K. et al. A new arylsulfanyl-benzo-2,1,3-thiadiazoles derivative produces an anti-amnesic effect in mice by modulating acetylcholinesterase activity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 351, p. 109736, jan. 2022.

DA MOTTA, K. P. et al. Target enzymes in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in Swiss mice: A new acetylcholinesterase inhibitor as therapeutic strategy. **Chemico-Biological Interactions**, v. 352, p. 109772, jan. 2022.

FABBRI, C.; SERRETTI, A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. **Neuroscience Letters**, v. 726, p. 133651, maio 2020.

JOHNS, G. et al. The global prevalence of depression and anxiety among doctors during the covid-19 pandemic: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 298, p. 431–441, fev. 2022.

KENNY, O. et al. Investigating the potential of under-utilised plants from the Asteraceae family as a source of natural antimicrobial and antioxidant extracts. **Food Chemistry**, v. 161, p. 79–86, out. 2014.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie**, v. 229, n. 2, p. 327–336, out. 1977.

SANTOS, R. B. DOS et al. Curcumin-loaded nanocapsules: Influence of surface characteristics on technological parameters and potential antimalarial activity. **Materials Science and Engineering: C**, v. 118, p. 111356, jan. 2021.

SCHMAAL, L. et al. ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 172, dez. 2020.

XIANG, Y.-T. et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 3, p. 228–229, mar. 2020.