

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

**MELIZA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA<sup>1</sup>; KARLINE DA COSTA RODRIGUES<sup>2</sup>;  
NELSOL LUIS DE CAMPOS DOMINGUES<sup>3</sup>; BEATRIZ FUZINATO DOS SANTOS<sup>4</sup>;  
ETHEL ANTUNES WILHELM<sup>5</sup>; CRISTIANE LUCHESE<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – melizacoliveira@hotmail.com;*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – line.karline@hotmail.com;*

<sup>3</sup>*Universidade Federal da Grande Dourados – nelsondomingues@ufgd.edu.br;*

<sup>4</sup>*Universidade Federal da Grande Dourados – beatriz\_biafuzinato@hotmail.com;*

<sup>5</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – ethelwihelm@yahoo.com.br (co-orientadora)*

<sup>6</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – cristiane\_luchese@yahoo.com.br (orientadora)*

### **1. INTRODUÇÃO**

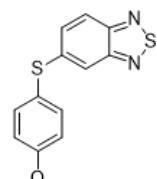
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma desordem mental, normalmente associado a outras comorbidades, gerando consequências sociais e socioeconômicas (SCHMAAL et al., 2020). Com o atual cenário de coronavírus 2019 (COVID-19), foi evidenciado que a pandemia acarretou em um efeito nocivo na saúde mental 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)thio)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 cerebrais e hipocampo foram removidos para análise ex vivo.

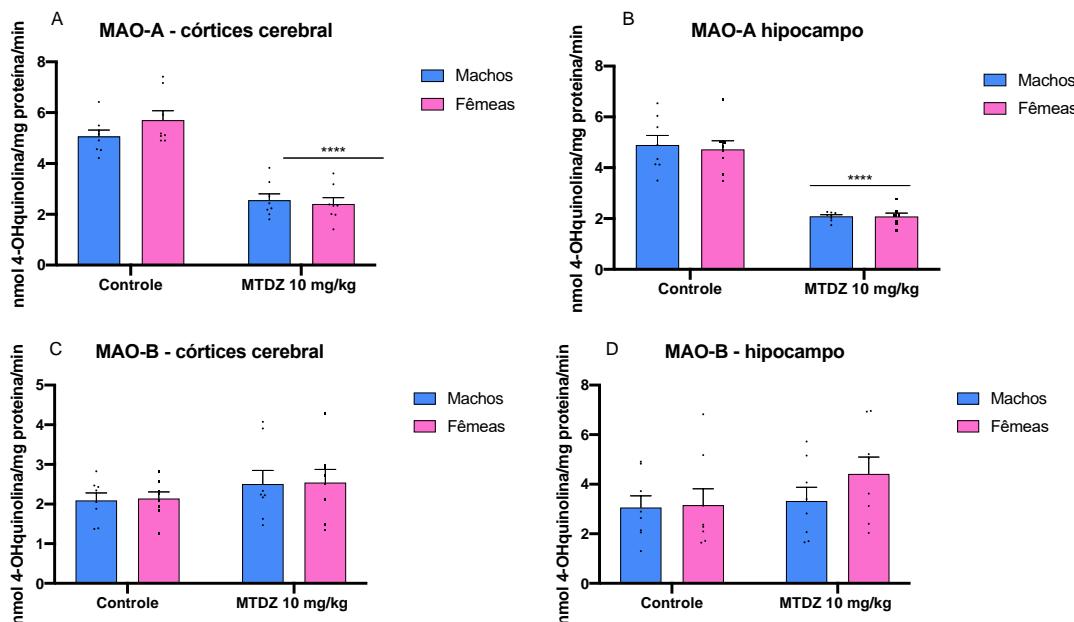
Para avaliar a ação do tipo-antidepressiva do composto MTDZ foram realizadas administrações de diferentes antagonistas e realizado o teste do nado forçado (TNF) em camundongos machos (PORSOLT; BERTIN; JALFRE, 1977). Para investigação da via serotoninérgica na ação do tipo antidepressiva do MTDZ, os animais foram pré-tratados com: i) WAY100635 (0,1 mg/kg, subcutâneo (s.c.), antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>1A</sub>); ii) Ketanserina (5 mg/kg, intraperitoneal (i.p.), antagonista do receptor 5-HT<sub>2A/2C</sub>); iii) Ondasetrona (1 mg/kg, i.p., antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>); iv) Pindolol (32 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor 5-HT<sub>1A/1B</sub>). 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.

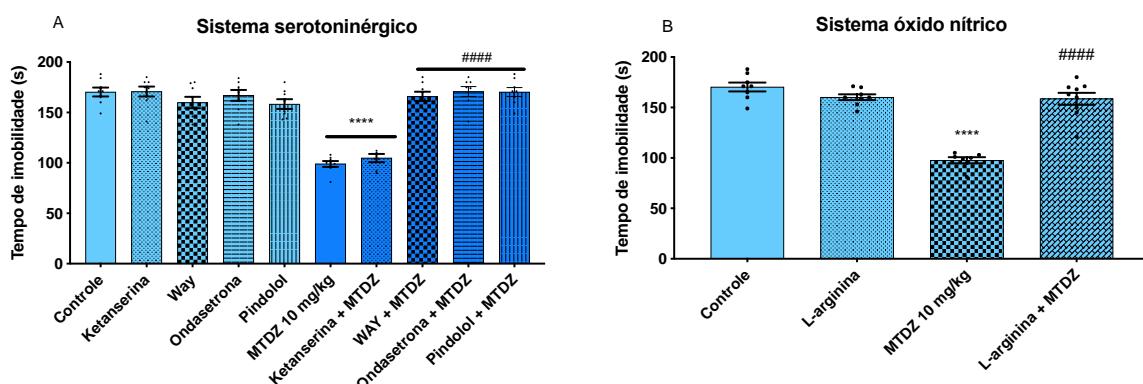
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

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 cerebrais; (b) MAO-A em hipocampo; (c) MAO- B em córtices cerebrais; (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.