

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DE 1-(2-(4-(4-ETILFENIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLO-1-IL)FENIL)ETAN-1-ONA EM CAMUNDONGOS

MARCELO HEINEMANN PRESA¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹; KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR¹; DIEGO ALVES²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas – marcelopresa123@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - marciajr_15@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – knayara10@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas - cbortolatto@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas - cabruning@yahoo.com.br

⁶Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico que afeta milhões de pessoas, independentemente da idade e do gênero, tendo um impacto significativo na qualidade de vida (WHO, 2022). No entanto, devido à complexidade da fisiopatologia dessa condição, surgem grandes desafios relacionados à eficácia dos antidepressivos disponíveis atualmente. Muitos pacientes com depressão não respondem de forma adequada ao tratamento ou não apresentam melhora significativa nos sintomas. Portanto, é fundamental buscar novas opções de tratamento farmacológico que sejam mais eficazes e que atuem em diferentes vias e alvos moleculares (MALHI; MANN, 2018).

Neste contexto, após identificar e demonstrar um efeito do tipo antidepressivo para a molécula 1-(2-(4-(4-etilfenil)-1h-1,2,3-triazolo-1-il)fenil)etan-1-ona (ETAP)(Figura 1), bem como a contribuição do sistema serotoninérgico para esta ação (PRESA et al., 2023), objetivamos dar continuidade a identificação do provável mecanismo de ação, avaliando a contribuição do sistema dopaminérgico para a ação do tipo antidepressiva da molécula.

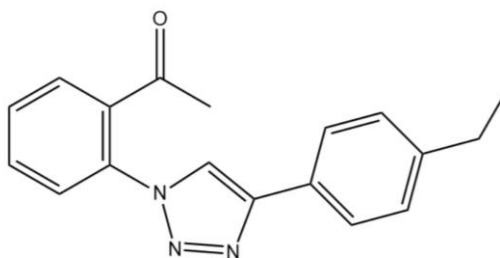


Figura 1. Estrutura química da 1-(2-(4-(4-etilfenil)-1h-1,2,3-triazolo-1-il)fenil)etan-1-ona.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Para este projeto foram utilizados camundongos Swiss machos com peso entre 25g e 30g provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de

Pelotas (UFPEL), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPEL (018006/2022-13). Foram utilizados de 8 a 10 animais por grupo avaliado.

2.2 Drogas

A ETAP foi sintetizada pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPEL, sendo dissolvida em óleo de canola e administrada por via intragástrica (i.g.) na dose de 1 mg/kg. As demais drogas utilizadas foram obtidas pela Sigma-Aldrich ou no comércio local. Os antagonistas SCH23390 e haloperidol foram dissolvidos em solução salina (0,9%) nas doses de 0,01 e 0,05 mg/kg, respectivamente. A sulpirida foi solubilizada em solução salina + DMSO 5% na dose de 50 mg/kg. Com exceção da sulpirida, a qual foi administrada por via subcutânea (s.c.), os demais antagonistas foram administrados por via intraperitoneal (i.p.). Todas as drogas foram administradas no volume constante de 10 mL/kg.

2.3 Protocolo Experimental

Os camundongos foram divididos em quatro grupos para cada conjunto comportamental, a fim de avaliar o envolvimento de cada receptor na ação antidepressiva da ETAP: o grupo controle, tratado com óleo de canola por via intragástrica (i.g.); o grupo ETAP 1, tratado com ETAP na dose de 1 mg/kg por via i.g.; o grupo antagonista, tratado com os diferentes antagonistas avaliados, nas doses e vias de administração correspondentes; e o grupo interação, tratado com o antagonista avaliado juntamente com ETAP na dose de 1 mg/kg por via i.g.. Trinta minutos após o tratamento, os animais foram submetidos ao Teste de Suspensão pela Cauda (TSC), conforme descrito por STERU et al. (1985). Nesse teste, os animais foram suspensos pela cauda e fixados com uma fita adesiva em um aparato com 50 cm de altura, de forma a ficarem visualmente isolados, durante seis minutos. Os parâmetros avaliados foram a latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade. Antes de cada TSC, os animais foram expostos ao Teste do Campo Aberto (TCA), seguindo a metodologia descrita por WALSH e CUMMINS (1976). Os animais foram colocados no centro de um aparato quadrado dividido em nove quadrantes idênticos, e foram registrados o número de cruzamentos entre os quadrantes e o número de elevações sobre as duas patas para avaliar a atividade locomotora espontânea e exploratória, durante quatro minutos.

2.4 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0.1. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de D'Agostino e Pearson. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando a análise de variância de duas vias (ANOVA) e, em seguida, aplicado o teste post hoc de Newman-Keuls. Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M.), e um valor de probabilidade inferior a 0,05 ($p < 0,05$) foi considerado estatisticamente significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar a contribuição do sistema dopaminérgico no efeito da ETAP, foram analisados parâmetros relacionados à mobilidade dos animais, amplamente utilizados para identificar efeitos antidepressivos: latência para o primeiro episódio de imobilidade e tempo total de imobilidade. O aumento na latência e a redução no tempo de imobilidade, em comparação com os parâmetros dos animais controle,

são indicativos de um efeito antidepressivo do fármaco em questão (BECKER et al., 2019; HAO et al., 2019; HARRO, 2019). Conforme demonstrado em pesquisa anterior (PRESA et al., 2023), ETAP demonstrou efeito antidepressivo em diferentes testes comportamentais amplamente utilizados para avaliar comportamentos associados à depressão, alterando ambos os parâmetros supracitados.

Em geral, o uso de diferentes antagonistas dos receptores do sistema dopaminérgico revelou uma interação da ETAP com os receptores D₁ e D₂. As Figuras 2A e 2B ilustram que a pré-administração de SCH23390, um antagonista dos receptores D₁, impediu a ETAP de manifestar seu efeito antidepressivo, conforme evidenciado pela avaliação dos parâmetros de latência e imobilidade total, respectivamente, no TSC. Esses resultados indicam uma interação entre esses receptores e a ação da ETAP, uma vez que o bloqueio desses receptores impossibilitou o aumento da latência e a redução da imobilidade previamente observados com o tratamento da ETAP.

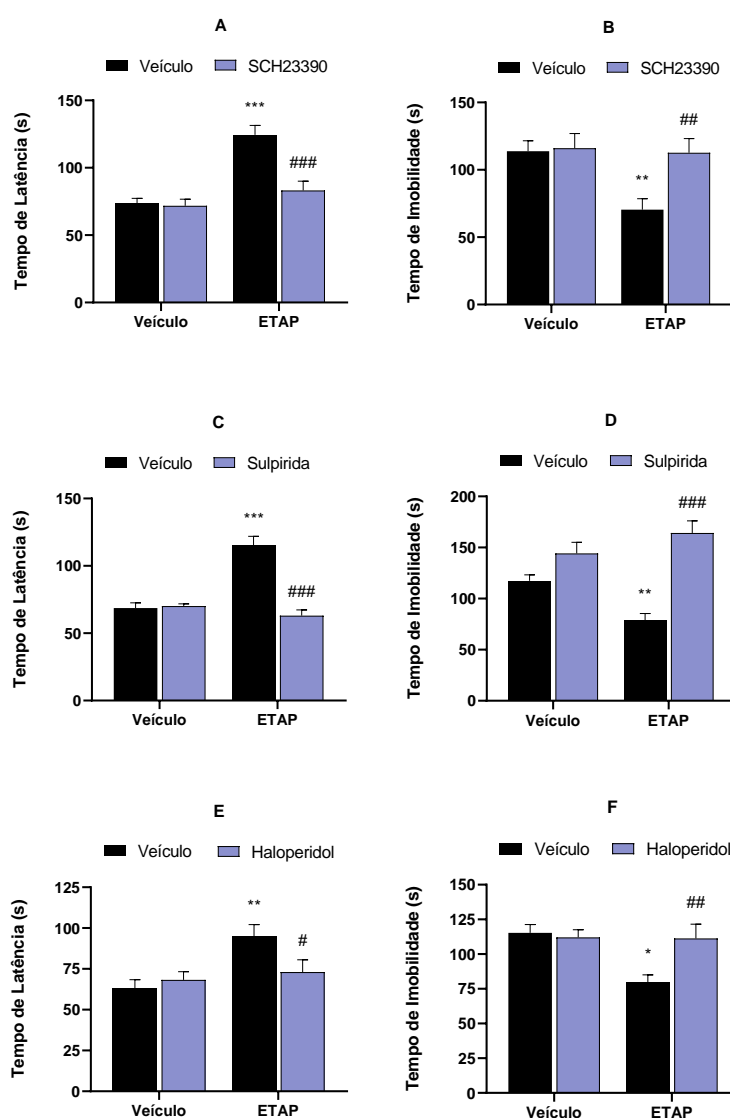


Figura 2. Efeito do pré-tratamento de SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c., um antagonista dos receptores D₁) (A e B); Sulpirida (50 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor D₂) (C e D); e Haloperidol (0,05 mg/kg, i.p., um antagonista não seletivo dos

receptores dopaminérgicos) (E e F) na ação do tipo-antidepressiva da ETAP (1 mg/kg, i.g.) no TSC. Os valores são expressos em média \pm erro padrão da média de 8-10 animais por grupo. (*) $p > 0,05$; (**) $p < 0,01$; e (***) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle. (#) $p > 0,05$ e (##) $p < 0,01$ quando comparado ao grupo ETAP (ANOVA de duas vias seguido pelo post-hoc de Newman-Keuls).

Observamos o mesmo padrão comportamental com a pré-administração de sulpirida (Figuras 2C e 2D), um antagonista dos receptores D_2 , e com haloperidol (Figuras 2E e 2F), um antagonista não seletivo dos receptores dopaminérgicos, nos parâmetros avaliados. Esses resultados, assim como para o SCH23390, sugerem o envolvimento dos receptores avaliados no efeito do tipo antidepressivo da ETAP. Além disso, nossos dados demonstraram que a interação da ETAP com os antagonistas não alterou a atividade locomotora dos animais.

4. CONCLUSÕES

Ao avaliar os parâmetros de mobilidade por meio do teste de suspensão pela cauda, constatamos uma interação entre os receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 e o efeito antidepressivo da ETAP. Essa interação com diferentes vias neurobiológicas envolvidas na depressão é extremamente promissora para o desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos, uma vez que a modulação dessas vias pode proporcionar alívio dos sintomas. Os resultados obtidos até o momento reforçam a potencialidade da ETAP como um candidato promissor para um novo fármaco antidepressivo. Continuaremos a investigar suas propriedades em nossas pesquisas, com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras para o tratamento da depressão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BECKER, Maria; PINHASOV, Albert; ORNOY, Asher. Animal models of depression: what can they teach us about the human disease?. **Diagnostics**, v. 11, n. 1, p. 123, 2021.
- HAO, Yuanzhen et al. Selecting an appropriate animal model of depression. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4827, 2019.
- HARRO, Jaanus. Animal models of depression: pros and cons. **Cell and tissue research**, v. 377, n. 1, p. 5-20, 2019.
- MALHI, Gin S.; MANN, J. John. Course and prognosis. **Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018.
- PRESA, Marcelo Heinemann et al. Antidepressant-like Effect of 1-(2-(4-(4-Ethylphenyl)-1 H-1, 2, 3-triazol-1-yl) phenyl) ethan-1-one in Mice: Evidence of the Contribution of the Serotonergic System. **ACS Chemical Neuroscience**, 2023.
- STERU, Lucien et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 367-370, 1985.
- WALSH, Roger N.; CUMMINS, Robert A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482, 1976.
- World Health Organization (2023). Depression. Disponível em: < https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1 > Acessado em 25 de Junho de 2023.