

EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DE 1-(2-(4-(4-ETILFENIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLO-1-IL)FENIL)ETAN-1-ONA EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A UM MODELO DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR ESTRESSE CRÔNICO

**MARCELO HEINEMANN PRESA¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹;
NARRYMAN PINTO ZUGE¹; DIEGO ALVES²; CRISTIANI FOLHARINI
BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹**

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

¹Universidade Federal de Pelotas - marciajr_15@hotmail.com

¹Universidade Federal de Pelotas - narrymanzuga@gmail.com

¹Universidade Federal de Pelotas - cbortolatto@gmail.com

¹Universidade Federal de Pelotas - cabruning@yahoo.com.br

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

Diversas evidências têm sido associadas à fisiopatologia da depressão, sendo o estresse um dos fatores de maior relevância, devido à sua capacidade de alterar diversas vias fisiológicas e contribuir para o desenvolvimento de um fenótipo depressivo (Malhi; Mann, 2018). Uma dessas alterações inclui a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que resulta em uma maior liberação de glicocorticoides, como cortisol em humanos e corticosterona em roedores. O aumento crônico desses hormônios pode causar danos significativos ao sistema nervoso central, incluindo alterações na neuroplasticidade e indução de apoptose neuronal, o que leva à redução da arborização dendrítica e, consequentemente, ao surgimento de sintomas depressivos (Pitsillou et al, 2020; Almeida; Pinna; Barros, 2021; Idunkova; Lacinova; Dubiel-Hoppanova, 2023).

Historicamente, a teoria monoaminérgica tem sido a principal hipótese para explicar o desenvolvimento da depressão e permanece como base para muitas terapias antidepressivas atuais (Perez-caballero et al., 2019). No entanto, essa abordagem apresenta limitações, evidenciando a necessidade urgente de novas opções terapêuticas que atuem em diferentes vias fisiológicas alteradas nos quadros depressivos (Li, 2020).

Nesse contexto, este trabalho apresenta parte dos resultados da pesquisa que investiga o efeito do tipo antidepressivo da molécula 1-(2-(4-(4-etilfenil)-1h-1,2,3-triazolo-1-il)fenil)etan-1-ona (Figura 1), com foco na ampliação de seu mecanismo de ação para avaliar seu efeito em condições de estresse crônico, utilizando o modelo de Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI).

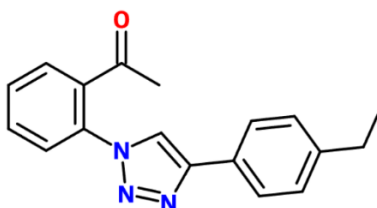


Figura 1. Estrutura química da 1-(2-(4-(4-etilfenil)-1h-1,2,3-triazolo-1-il)fenil)etan-1-ona.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Para esta pesquisa foram utilizados camundongos C57BL/6 machos com peso entre 20g e 25g provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPeL (CEUA 037700/2022-21). Foram utilizados de 9 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. A Fluoxetina (FLX) foi obtida pela Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA), diluída em salina 0,9% e administrada por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 20 mg/kg. Todas as drogas foram administradas no volume constante de 10 mL/kg.

2.3 Protocolo Experimental

Os camundongos foram divididos em cinco grupos para cada conjunto comportamental: Controle (óleo de canola, i.g.), ETAP (ETAP, i.g.), Veículo + ECMI (óleo de canola + estresse), ETAP + ECMI (ETAP, i.g. + estresse) e FLX + ECMI (FLX 20 mg/kg, i.p. + estresse). Para a indução do fenótipo depressivo, foi aplicada uma adaptação do modelo de Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI) descrito por Shi e colaboradores (2022). Durante 35 dias, os animais foram submetidos diariamente a um estressor aleatório, com tempo de exposição predeterminado. Para garantir a imprevisibilidade do estresse, tanto a sequência dos estressores quanto os horários de exposição foram randomizados. Os tratamentos foram administrados diariamente, 30 minutos antes da exposição ao estressor, conforme a alocação dos grupos experimentais. Após o período de 35 dias, os animais foram submetidos a uma bateria de testes comportamentais, respeitando um intervalo de 12 horas entre a última exposição ao estressor e o início dos testes, a fim de evitar interferências de estresse agudo nos resultados. Os testes utilizados para avaliar o comportamento do tipo-depressivo incluíram o teste do nado forçado (TNF), o teste de borrifagem de sacarose (TBS) e o teste de preferência à sacarose (TPS), conforme metodologias adaptada de Porsolt e colaboradores (1977), Yalcin e colaboradores (2008) e Xia e colaboradores (2020), respectivamente.

2.4 Análises Estatísticas

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

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos indicam que o modelo ECMI foi eficaz na indução de um fenótipo depressivo em camundongos. Essa indução foi evidenciada por alterações significativas nos parâmetros de mobilidade no TNF, nos parâmetros de apatia no TBS e no parâmetro de anedonia no TPS, em comparação aos animais do grupo controle. Em contrapartida, os tratamentos

com ETAP e FLX mostraram-se eficazes na prevenção do desenvolvimento do fenótipo depressivo em condições de estresse crônico, uma vez que o tratamento com essas substâncias impediu a manifestação dos comportamentos depressivos em animais expostos ao estresse, como observados no grupo induzido, conforme demonstrado na Figura 2.

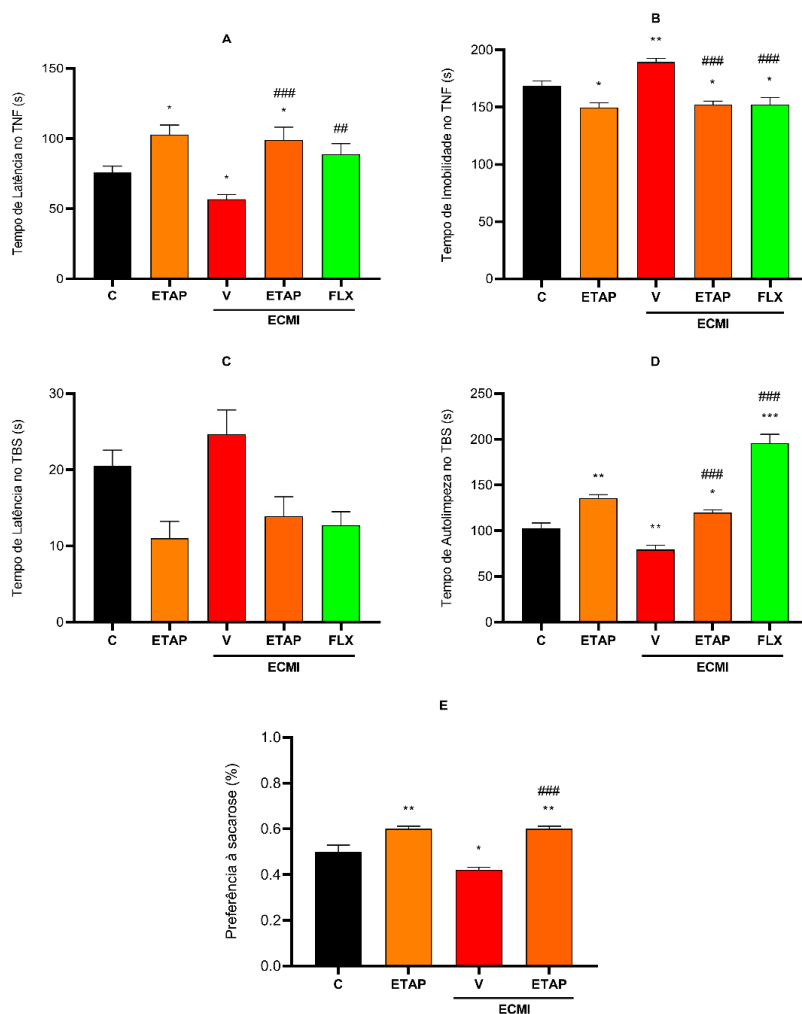


Figura 2. Efeito do pré-tratamento de ETAP (1 mg/kg, i.g.) no modelo de Estresse Crônico Moderado e Imprevisível (ECMI) em camundongos submetidos à diferentes testes comportamentais. Latência para o primeiro episódio de imobilidade (A) e tempo de imobilidade total (B) no teste do nado forçado (TNF); latência para o primeiro episódio de autolimpeza (C) e tempo de autolimpeza total (D) no teste de borrifagem de sacarose (TBS); e preferência à sacarose no teste de preferência à sacarose (TPS). Fluoxetina (FLX, 20 mg/kg, i.p.) foi utilizada apenas como controle positivo para validar a metodologia. Os valores são expressos em média ± erro padrão da média de 9-10 animais por grupo. (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; e (***) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle. (##) $p < 0,01$; e (###) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + ECMI (ANOVA de uma via seguido pelo post-hoc de Newman-Keuls).

Nossos resultados demonstram que ETAP, na dose avaliada, exerce um efeito protetor significativo em condições de estresse crônico, prevenindo o desenvolvimento de um fenótipo depressivo. A administração de ETAP foi capaz de impedir a manifestação de comportamentos semelhantes à depressão nos

camundongos, conforme avaliado pelos testes comportamentais aplicados. Além do efeito protetor contra o estresse crônico, em pesquisas anteriores a ETAP também demonstrou atuar através da modulação dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico (dados ainda não publicados) e serotoninérgico (Presa et al., 2023) reforçando seu potencial como um promissor futuro fármaco com propriedades antidepressivas.

4. CONCLUSÕES

Os resultados comportamentais obtidos nessa pesquisa indicam que ETAP exerce um efeito protetor significativo contra o desenvolvimento de comportamentos do tipo depressivos em camundongos submetidos a estresse crônico pelo modelo de estresse crônico moderado e imprevisível (ECMI). A prevenção da manifestação desses comportamentos sugere que ETAP possui uma ação do tipo antidepressiva também frente ao estresse, dado importante considerando que o estresse apresenta um papel crucial no desenvolvimento da depressão. Esses achados, aliados a dados prévios, reforçam a hipótese de que ETAP atua por meio de um mecanismo multialvo, destacando sua relevância para futuras investigações no tratamento de transtornos depressivos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, Felipe Borges; PINNA, Graziano; BARROS, Helena Maria Tannhauser. The role of HPA axis and allopregnanolone on the neurobiology of major depressive disorders and PTSD. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 11, p. 5495, 2021.
- LI, Yun-Feng. A hypothesis of monoamine (5-HT)–glutamate/GABA long neural circuit: aiming for fast-onset antidepressant discovery. **Pharmacology & therapeutics**, v. 208, p. 107494, 2020.
- MALHI, G.; MANN, J. Depression. *Lancet Lond. Engl.* 2018.
- PEREZ-CABALLERO, L. et al. Monoaminergic system and depression. **Cell and tissue research**, v. 377, p. 107-113, 2019.
- 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, p. 753-770, 2020.
- PORSOLT, Roger D.; BERTIN, A.; JALFRE, MJAIP. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie**, v. 229, n. 2, p. 327-336, 1977.
- 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**, v. 14, n. 12, p. 2333-2346, 2023.
- SHI, Wei et al. T cell responses in depressed mice induced by chronic unpredictable mild stress. **Journal of Affective Disorders**, v. 296, p. 150-156, 2022.
- XIA, Zhang et al. AMBMP activates WNT pathway and alleviates stress-induced behaviors in maternal separation and chronic stress models. **European Journal of Pharmacology**, v. 881, p. 173192, 2020.
- YALCIN, Ipek; BELZUNG, Catherine; SURGET, Alexandre. Mouse strain differences in the unpredictable chronic mild stress: a four-antidepressant survey. **Behavioural brain research**, v. 193, n. 1, p. 140-143, 2008.