

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA 2-FENIL-1-(FENILSELANIL) INDOLIZINA

ALITTA ARAÚJO FERREIRA¹; CAMILA SIMÕES PIRES²; EVELYN MIANES BESCKOW³; ÉDER JOÃO LENARDÃO⁴; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁵; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁶.

¹ Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – Universidade Federal de Pelotas – alittaaraujoferreira@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – simoespirescamila@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – evy591@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

⁵ Universidade Federal de Pelotas – cbortolatto@gmail.com

⁶ Universidade Federal de Pelotas – cabruning@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno psiquiátrico crônico, caracterizado por humor deprimido, anedonia, sentimentos de culpa, falta de energia, insônia, perda de apetite e dificuldade de concentração. Este transtorno afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo (MALHI E MANN, 2018). O TDM compromete tanto a saúde física quanto psicológica, sendo considerado um dos transtornos mais graves e que contribui de forma significativa para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade (HAO et al., 2019).

Apesar do mecanismo da TDM ainda não estar bem esclarecido, a hipótese das monoaminas propõe que a causa da TDM está associada a alterações nos níveis de uma ou mais monoaminas como a dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT). No entanto, os tratamentos para a TDM são limitados, visto que muitos são pouco eficazes e podem causar muitos efeitos adversos (SAMPAIO et al., 2020; SHAO E ZHU, 2020). Dessa maneira, é de grande importância a procura por novas alternativas terapêuticas que hajam de modo mais eficaz.

Observou-se em um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, que o composto 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel, figura1) um composto orgânico contendo o núcleo indolizínico, apresentou efeito do tipo antidepressivo via modulação do sistema serotoninérgico (GARCIA et al., 2022). No entanto, a participação de outros sistemas monoaminérgicos não foi avaliado.

Assim, o objetivo deste trabalho foi ampliar o entendimento em relação ao mecanismo de ação da Sel e avaliar o envolvimento do sistema dopaminérgico no seu efeito tipo antidepressivo em camundongos.

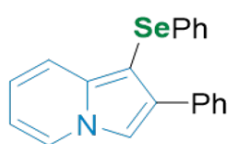


Figura 1. Estrutura química da 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel)

2. METODOLOGIA

2.1 Substâncias Químicas

A Sel (Figura 1) foi sintetizada no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), localizado na Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). A Sel foi solubilizada em óleo de canola para administração intragástrica (i.g.) na dose de 50 mg/kg. Os antagonistas do sistema dopaminérgico utilizados neste trabalho foram o SCH 23390, antagonista seletivo dos receptores D₁, administrado na dose de 0,01 mg/kg, via subcutânea (s.c.) e a sulpirida antagonista seletivo do receptor D₂, na dose de 50 mg/kg, administrado via intraperitoneal (i.p.). Ambos os antagonistas SCH3390 e sulpirida foram solubilizados em solução salina.

2.2 Animais e Testes Comportamentais

Foram utilizados nos testes realizados camundongos machos adultos da espécie *Mus musculus*, linhagem Swiss, com peso entre 25 e 35 gramas provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os grupos de animais foram separados por caixas e tiveram dieta *ad libitum* composta por ração comercial e água fresca, sendo mantidos sob temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e em um ciclo de 12h claro/12h escuro. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPEL (CEUA 028398/2022-11). Foi realizado o tratamento com os antagonistas SCH 23390 e sulpirida, e após 15 minutos foi realizada a administração do composto na dose de 50 mg/kg e os testes comportamentais iniciaram 26 minutos depois. No teste de campo aberto (TCA), cada camundongo foi colocado individualmente em uma caixa dividida em 9 quadrantes de tamanhos iguais observado por 4 minutos. O intuito foi verificar possíveis comprometimentos na atividade locomotora dos animais. Durante o teste, foram contabilizadas tanto as transições entre os quadrantes quanto o número de vezes que os camundongos se ergueram sobre as patas traseiras. (WALSH e CUMMINS,1976). No teste da suspensão da cauda (TSC), cada camundongo foi colocado individualmente em um aparato, suspenso pela cauda preso por uma fita adesiva, ficando pendurado de cabeça para baixo sem tocar na superfície, sendo observado por um período de 6 minutos para avaliação do primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade. Os animais ao serem colocados no aparato, suspensos pela cauda, são expostos ao estresse e tentam escapar dessa situação desconfortável, porém não havendo nenhuma possibilidade de fuga. Quanto mais tempo os animais ficam imóveis, maior é o comportamento do tipo depressivo (STERU et al.,1985).

2.3 Análises estatísticas

As análises estatísticas dos dados foram realizadas através do software GraphPad Prism 8. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Newman-Keuls quando apropriado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise estatística ANOVA de duas vias foi realizada para avaliar o efeito do pré-tratamento com SCH 23390, que é um antagonista seletivo do receptor D₁. Análise estatística demonstrou um *main effect* do tratamento com a Sel, tanto na latência para o primeiro episódio de imobilidade ($F_{(1,32)} = 4.351$, $p = 0.0450$) (figura 2A), quanto para o tempo total de imobilidade ($F_{(1,32)} = 25.05$, $p < 0,0001$) (figura 2B), demonstrando seu efeito do tipo antidepressivo. No entanto, O SCH23390 não bloqueou o aumento no tempo de latência e não impediu a redução do tempo

total de imobilidade dos camundongos tratados pela Sel (50 mg/kg, i.g.), como mostrados nas figuras 2A ($F_{(1,32)} = 0.8706$, $p = 0.3578$ e 2B ($F_{(1,32)} = 0.1284$, $p=0.7224$), respectivamente, demonstrando que o receptor D_1 não está envolvido no seu efeito do tipo antidepressivo. A análise dos dados mostrou também que a sulpirida, antagonista seletivo dos receptores D_2 , bloqueou o aumento no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (Figura 3A, $F_{(1,24)} = 6.998$, $p = 0.0142$) e impediu a redução do tempo total de imobilidade dos camundongos no TSC, após tratamento com Sel (Figura 3B, $F_{(1,24)} = 5.049$, $p = 0.0337$) demonstrando que o receptor D_2 está envolvido no efeito do tipo antidepressivo da Sel. A atividade locomotora dos animais, bem como a atividade exploratória, no TCA, não foram alteradas pelo tratamento com a Sel (dados não mostrados), o que exclui interferência de alterações da atividade locomotora dos animais nos resultados obtidos no TSC. Os receptores D_2 desempenham um papel essencial na regulação da atividade locomotora, cognição e motivação, tornando-se alvos farmacológicos importantes no tratamento de várias doenças psiquiátricas. Sua ativação pode estar relacionada a efeitos antidepressivos, especialmente em casos de depressão marcados por sintomas como anedonia, baixa motivação e fadiga, que resultam de disfunções no sistema de recompensa dopaminérgico. (FORD, 2014; YAMAGUCHI et. al., 2017).

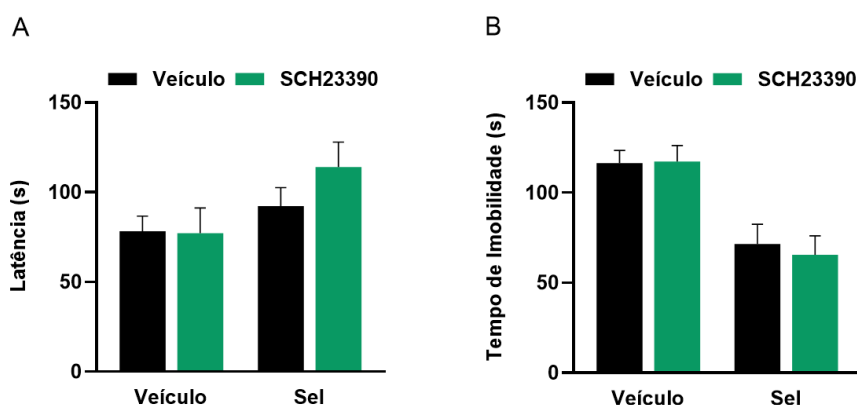


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com SCH 23390 (0,01 mg/kg, s.c.) no efeito tipo antidepressivo da Sel (50 mg/kg, i.g.) no TSC em camundongos. (A) Latência para o primeiro episódio de imobilidade e (B) tempo total de imobilidade. Abreviações: Sel: 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina.

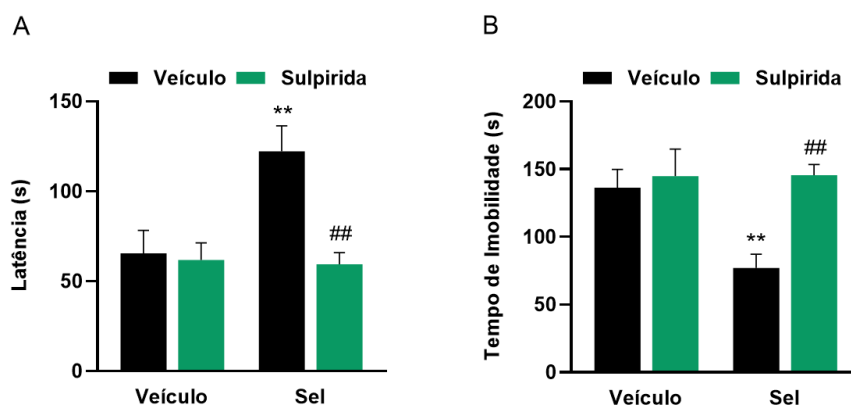


Figura 3. Efeito do pré-tratamento com sulpirida (50 mg/kg, i.p.) no efeito tipo antidepressivo da Sel (50 mg/kg, i.g.) no TSC em camundongos. (A) Latência para o primeiro episódio de imobilidade e (B) tempo total de imobilidade. (**) $p < 0,01$ comparado com o grupo controle; (##) $p < 0,01$ comparado com o grupo Sel. Abreviações: Sel: 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina.

4. CONCLUSÕES

Este trabalho evidenciou a participação do sistema dopaminérgico no efeito tipo antidepressivo da Sel, com ênfase na modulação do receptor D₂. O receptor D₁ não está envolvido no efeito da Sel. Dessa forma, os achados podem contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da depressão. Contudo, mais pesquisas são necessárias para esclarecer outros mecanismos de ação associados ao efeito antidepressivo da Sel.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MALHI, G. S., MANN, J. J. Depression. **Lancet**, v. 392, p. 2299–2312, 2018.
- HAO, Y., GE, H., SUN, M., GAO, Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. **Int J Mol Sci**. v. 28, p.4827, 2019.
- SAMPAIO, T. B., BILHERI, F. N., ZENI, G. R., NOGUEIRA, C. W. Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 386, p. 1-6, 2020.
- SHAO, X. J., ZHU, G. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 1-19, 2020.
- GARCIA, C. S.; BESCKOW, E. M.; da SILVA ESPINDOLA, C. N.; D'AVILA NUNES, G.; ZUGUE, N. P.; de AZEREDO, M. P.; ROCHA, M. J. D.; CARRARO JUNIOR, L. R.; PENTEADO, F.; GOMES, C. S.; LENARDAO, E. J.; BORTOLATTO, C. F.; BRUNING, C. A. Antidepressant-Like Effect of a Selenoindolizine in Mice: In Vivo and In Silico Evidence for the Involvement of the Serotonergic 5-HT_{2A/C} Receptors. **ACS Chem Neurosci**. v. 13, p. 1746-1755, 2022.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v.83, p.482-504, 1976.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**. v. 85(3), p. 367-70, 1985.
- FORD CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. **Neuroscience**. v. 282, p. 13-22. 2014.
- YAMAGUCHI, Y., LEE, YA., KATO, A. *et al*. The Roles of Dopamine D2 Receptor in the Social Hierarchy of Rodents and Primates. **Sci Rep**. v. 7, p. 43348, 2017.