

EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO COMPOSTO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO EM CAMUNDONGOS: POTENCIAL ENVOLVIMENTO DOS RECEPTORES D1-DOPAMINÉRGICOS

DIANER NORBERG STRELOW¹; LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER²; LUIZ ROBERTO CARRARO JÚNIOR²; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³

^{1,2,3}Universidade Federal de Pelotas - Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM)- strelowdianer@gmail.com; leticiadevantier@hotmail.com; luizrobertocarraro@hotmail.com; taisteixeira.r@gmail.com, cabruning@yahoo.com.br; cbortolato@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um grave transtorno mental, associado a níveis de morbidade e mortalidade, caracterizado por alterações no humor e emoções. Dentre as hipóteses que sugerem a fisiopatologia da depressão, a teoria monoaminérgica permanece sendo a mais aceita, sinalizando a redução dos níveis de neurotransmissores monoaminérgicos na transmissão sináptica de indivíduos depressivos (DEAN e KESHAVAN, 2017). Os neurônios dopaminérgicos modulam o sistema de recompensa e os estímulos motivacionais, estando as alterações nos níveis de dopamina relacionadas a sintomas depressivos. Dessa forma, o sistema dopaminérgico é um potencial alvo na pesquisa por novos fármacos antidepressivos (SAMPAIO et al., 2020).

Evidências sugerem que o estímulo de receptores D1-dopaminérgicos resulta em um efeito do tipo antidepressivo. Da mesma forma, o bloqueio destes receptores leva à perda da atividade de fármacos já consolidados no tratamento da depressão (D'AQUILA et al., 2010). Tendo isso em vista, a experimentação animal apresenta-se como uma importante ferramenta para a investigação de novas drogas com possíveis ações terapêuticas.

Nosso grupo de pesquisa tem investigado o composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), o qual apresentou atividade antioxidante *in vitro* e efeito do tipo antidepressivo em camundongos mediado pelo sistema serotoninérgico (GALL et al., 2020) e pelos receptores D2 e D3 de dopamina (dados não publicados). Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o potencial envolvimento dos receptores D1 de dopamina no efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 no teste de suspensão pela cauda (TSC) em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos machos Swiss, pesando entre 25-35 gramas. O projeto foi cadastrado no COCEPE sob o código 8784 e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPeL 4897-2017).

2.2 Drogas

O composto SeBZF1 (Fig. 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina, dissolvido em óleo de canola e administrado intragastricamente (i.g.). O SCH23390 (antagonista seletivo dos receptores D1-dopaminérgicos) foi dissolvido

em solução salina (0,9%) e administrado pela via subcutânea (s.c.). O composto e o antagonista foram administrados em um volume fixo de 10 ml/kg.

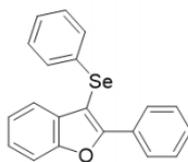


Figura 1. Estrutura química do composto SeBZF1

2.3 Desenho experimental

No primeiro conjunto de experimentos, foi realizada uma curva dose-resposta de SCH23390 (n= 10 camundongos/grupo) afim de encontrar uma dose adequada deste antagonista, ou seja, sem efeito *per se* no TSC. Para isso, os animais receberam uma única administração de SCH23390 (0,01-0,05 mg/kg, s.c.) ou veículo (solução salina). Após 45 minutos, os animais foram submetidos ao TSC. Neste teste, os camundongos foram individualmente suspensos pela cauda durante 6 minutos em um aparato de madeira isolado visualmente do experimentador. Foram avaliados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade (STERU et al., 1985). Imediatamente antes do TSC foi realizado o teste do campo aberto (TCA) para avaliar a atividade locomotora (número de cruzamentos entre os quadrantes) e exploratória (número de levantamentos sobre as patas posteriores) durante 4 minutos (WALSH e CUMMINS, 1976).

Após a seleção de dose do antagonista, foi investigado o potencial envolvimento dos receptores D1-dopaminérgicos no efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 através do TSC (n= 9-10 camundongos/grupo). Neste segundo conjunto de experimentos, os animais receberam um pré-tratamento de SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c.) ou veículo (solução salina). Quinze minutos depois, foi administrado SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) (GALL et al., 2020) ou óleo de canola. Trinta minutos após o tratamento, os animais foram submetidos ao TSC. O TCA foi realizado 4 minutos antes do TSC.

2.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo *software* GraphPad Prism versão 8.2.0, sendo aplicado o teste D'Agostino Pearson Omnibus para testar a normalidade dos dados. As comparações entre os grupos experimentais foram realizadas através da análise de variância ANOVA de uma ou duas vias seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M), sendo valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A curva dose-resposta de SCH23390 revelou que as doses de 0,03 e 0,05 mg/kg apresentaram efeitos *per se* no TSC, através do aumento do tempo de imobilidade (Fig. 2A) [$F_{(3,36)} = 38,44, p < 0,0001$] e da redução do tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (Fig. 2B) [$F_{(3,36)} = 13,91, p < 0,0001$]. Em contrapartida, a dose de SCH23390 de 0,01 mg/kg não resultou em diferença significativa nos parâmetros de imobilidade em comparação ao grupo controle, sendo, assim, selecionada para a avaliação do possível envolvimento dos receptores D1 de dopamina no efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1.

Além disso, a administração de SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c.) não alterou a atividade locomotora (Fig. 2C) e exploratória (Fig. 2D) dos animais submetidos ao TCA. Por outro lado, as doses de 0,03 e 0,05 mg/kg deste antagonista causaram a diminuição significativa do número de cruzamentos ($p < 0,05$ e $0,001$, respectivamente) quando comparado ao grupo controle.

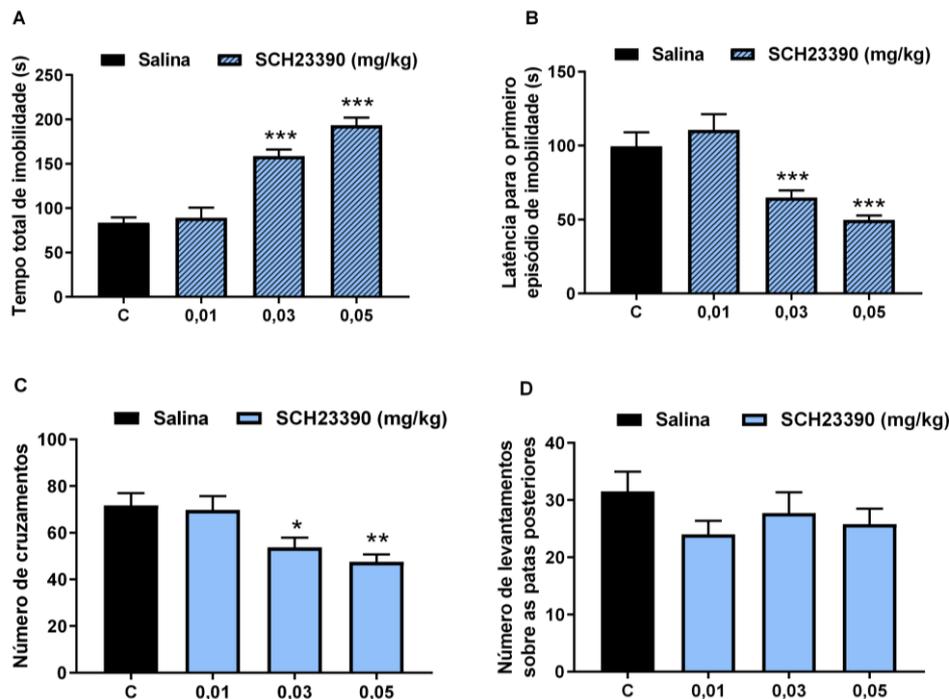


Figura 2. Curva dose-resposta de SCH23390 (0,01 a 0,05 mg/kg, s.c., um antagonista dos receptores D1-dopaminérgicos) no TSC e TCA em camundongos. (2A) Tempo total de imobilidade (s) e (2B) tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (s) no TSC; (2C) número de cruzamentos e (2D) número de levantamentos sobre as patas posteriores no TCA. Valores expressos como média \pm E.P.M. ($n=10$ animais/grupo). * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ e *** $p < 0,0001$ comparado ao grupo controle (C). ANOVA de uma via/Newman-Keuls.

A análise ANOVA de duas vias revelou a interação entre o pré-tratamento com SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c.) e o tratamento com SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) em camundongos no TSC, como demonstrado na Figura 3. A interação foi evidenciada através dos parâmetros de tempo total de imobilidade (Fig. 3A) [$F_{(1,34)} = 11,81$, $p=0,0016$] e latência para o primeiro episódio de imobilidade (Fig. 3B) [$F_{(1,34)} = 19,31$, $p=0,0001$]. Como esperado, o composto apresentou efeito do tipo antidepressivo em sua dose efetiva (50 mg/kg), através da redução do tempo total de imobilidade ($p < 0,0001$) e do aumento da latência para a imobilidade ($p < 0,0001$). A análise *post hoc* revelou que o antagonista bloqueou o efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 em relação ao tempo total de imobilidade ($p < 0,001$) e à latência para o primeiro episódio de imobilidade ($p < 0,0001$) no TSC.

A análise estatística dos dados do TCA revelou que o grupo interação (SCH23390 + SeBZF1) apresentou um número de cruzamentos (Fig. 3C) [$F_{(1,34)} = 1,089$, $p=0,3041$] e de elevações sobre as patas posteriores (Fig. 3D) [$F_{(1,34)} = 1,070$, $p=0,3083$] estatisticamente semelhantes ao grupo controle (óleo de canola + salina). Da mesma forma, os demais grupos deste conjunto de experimentos apresentaram atividades locomotora e exploratória estatisticamente semelhantes ao grupo controle.

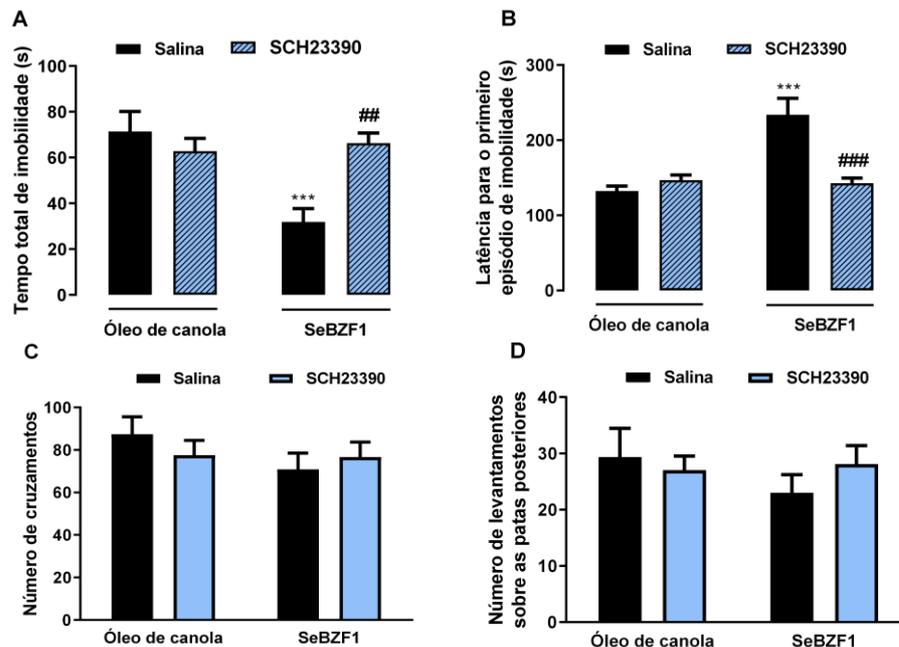


Figura 3. Efeitos do pré-tratamento de SCH23390 (0,01 mg/kg, s.c., um antagonista dos receptores D1-dopaminérgicos) na ação do tipo antidepressiva do SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TSC e TCA. (3A) Tempo total de imobilidade (s) e (3B) latência para o primeiro episódio de imobilidade (s) no TSC; (3C) número de cruzamento e (3D) número de levantamentos sobre as patas posteriores no TCA. Valores expressos como média \pm E.P.M. (n= 9-10 animais/grupo). ^{***}p<0,0001 comparado ao grupo controle (óleo de canola + salina); ^{##}p<0,001 e ^{###}p<0,0001 comparado ao grupo SeBZF1 (composto + salina). ANOVA de duas vias/Newman-Keuls.

4. CONCLUSÕES

Sugere-se, a partir dos resultados obtidos, o envolvimento de receptores D1-dopaminérgicos na ação do tipo antidepressiva do composto em camundongos, uma vez que o pré-tratamento com SCH23390 bloqueou o efeito do SeBZF1 no TSC. Assim, partindo destes e de outros resultados ainda não publicados pode-se inferir que o sistema dopaminérgico exerça um papel fundamental na atividade farmacológica do SeBZF1 em camundongos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- D'AQUILA, P. S. et al. Dopamine is involved in the antidepressant-like effect of allopregnanolone in the forced swimming test in female rats. **Behavioural Pharmacology**, 21:1, 21-28, 2010.
- DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, 27:101-111, 2017.
- GALL, J. I; et al.. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progr. Neuro-psychopharmacol. Biological Psychiatry**, 102: 109956, 2020.
- SAMPAIO, T. B. et al.. Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behavioural Brain Research**, 386: 112602, 2020.
- STERU, L. et al.. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, 85: 367-70, 1985.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychological Bulletin**, 83: 482-504, 1976.