

## Anti-Depressant-Like Effect of Vemurafenib in Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression Using Animal Model

Yingheng HU

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital  
of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, PR China

**SUMMARY.** The present study aimed to investigate whether vemurafenib has an anti-depressant-like effect in a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress (CUMS), and to explore the underlying mechanisms. Male albino rats were subjected to the CUMS for 6 weeks with unpredictable stressors to induce depression and the vemurafenib treatment was started at the 22<sup>nd</sup> day *i.e.* 4th week (for 21 days during 6 weeks of the protocol). CUMS significantly increased immobility period in the forced swimming test and decrease consumption of sucrose in the sucrose preference test in rats. Furthermore, a significant reduction in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and increased phosphorylated NF- $\kappa$ B levels (p-NF- $\kappa$ B) was observed in the prefrontal cortex brain region. However, vemurafenib (30 and 50 mg/kg) significantly reversed sucrose consumption as well as reduced immobility times in CUMS-subjected rats in a dose-dependent manner, suggesting the antidepressant potential of vemurafenib. Moreover, vemurafenib significantly increased BDNF expression and decreased p-NF- $\kappa$ B expressions in the prefrontal cortex (PFC) of the brain of stress-subjected rats. Co-administration of ANA-12, tropomyosin receptor kinase B (TrkB) antagonist (0.25 and 0.5 mg/kg) with vemurafenib (50 mg/kg) considerably attenuated vemurafenib-mediated antidepressant effects of sucrose preference behavior and immobility period in CUMS subjected rats. ANA-12 abolished a vemurafenib-mediated decrease in the p-NF- $\kappa$ B and an increase in BDNF levels in stress-subjected. The antidepressant actions of vemurafenib may be attributed to an increase in the expression of BDNF and a decrease in the expression of p-NF- $\kappa$ B in the stress-sensitive PFC region of the brain. Vemurafenib-mediated modulation of BDNF/NF- $\kappa$ B signaling may contribute to attenuating depressive-symptoms in CUMS-subjected rats.

**RESUMEN.** El presente estudio tuvo como objetivo investigar si vemurafenib tiene un efecto antidepresivo en un modelo de depresión en ratas inducida por estrés leve crónico impredecible (CUMS) y explorar los mecanismos subyacentes. Se sometieron ratas albinas machos al CUMS durante 6 semanas con factores estresantes impredecibles para inducir depresión y el tratamiento con vemurafenib se inició al día 22, es decir, la cuarta semana (durante 21 días durante 6 semanas del protocolo). CUMS aumentó significativamente el período de inmovilidad en la prueba de natación forzada y disminuyó el consumo de sacarosa en la prueba de preferencia de sacarosa en ratas. Además, se observó una reducción significativa en los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y un aumento de los niveles de NF- $\kappa$ B fosforilados (p-NF- $\kappa$ B) en la región cerebral de la corteza prefrontal. Sin embargo, vemurafenib (30 y 50 mg/kg) revirtió significativamente el consumo de sacarosa y redujo los tiempos de inmovilidad en ratas sometidas a CUMS de una manera dependiente de la dosis, lo que sugiere el potencial antidepresivo de vemurafenib. Además, vemurafenib aumentó significativamente la expresión de BDNF y disminuyó las expresiones de p-NF- $\kappa$ B en la corteza prefrontal (PFC) del cerebro de las ratas sometidas a estrés. La administración conjunta de ANA-12, antagonista del receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB) (0.25 y 0.5 mg/kg) con vemurafenib (50 mg/kg) atenuó considerablemente los efectos antidepresivos mediados por vemurafenib del comportamiento de preferencia de sacarosa y el período de inmovilidad en ratas sometidas a CUMS. ANA-12 abolió una disminución mediada por vemurafenib en el p-NF- $\kappa$ B y un aumento en los niveles de BDNF en sujetos sometidos a estrés. Las acciones antidepresivas de vemurafenib pueden atribuirse a un aumento en la expresión de BDNF y una disminución en la expresión de p-NF- $\kappa$ B en la región del cerebro PFC sensible al estrés. La modulación mediada por vemurafenib de la señalización de BDNF/NF- $\kappa$ B puede contribuir a atenuar los síntomas depresivos en ratas sometidas a CUMS.

**KEY WORDS:** BDNF, CUMS, depression, p-NF- $\kappa$ B, vemurafenib.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: xhite248@aliyun.com