

## ATIVIDADE TIPO-ANTIDEPRESSIVA DA SELENOCRISINA EM CAMUNDONGOS

MAURICE NETO DE SOUZA<sup>1</sup>; SERGIO F. FONSECA<sup>2</sup>; MARIANA GALLIO FRONZA<sup>1</sup>; FERNANDA SEVERO DE SOUSA<sup>1</sup>; EDER JOÃO LENARDÃO<sup>2</sup>; LUCIELLI SAVEGNAGO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia – GPN, Universidade Federal de Pelotas – mauricesouza@hotmail.com; marianagfronza@gmail.com; fernandassabedra@gmail.com; luciellisavegnago@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, LASOL, Universidade Federal de Pelotas - lenardao@ufpel.edu.br; tec.sergio\_fonseca@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é considerada uma desordem mental crônica, complexa, multifatorial e heterogênea (Kessler and Bromet, 2013). Entretanto, os fármacos antidepressivos atuais não são satisfatoriamente eficazes e apresentam diversos efeitos adversos (Berton e Nestler, 2006; Holtzheimer e Nemeroff, 2006).

As moléculas de origem vegetal veem contribuindo para a prevenção e tratamento de inúmeras doenças, como por exemplo, naquelas cuja patofisiologia está envolvida com o estresse oxidativo (Liu, 2003; Surh, 2003; Kok et al., 2008).

A fim de aprimorar a atividade de compostos naturais, a modificação química dessas moléculas vem sendo realizada. Dentre as alterações estruturais de interesse, destaca-se a inserção de calcogênios, com destaque para o selênio (Fonseca et al., 2015).

O selênio é um micronutriente essencial de grande valor biológico para o nosso organismo, uma vez que é geneticamente inserido como parte do aminoácido selenocisteína e assim é fundamental para a constituição de selenoproteínas (Rayman et al., 2014). Entre elas vale ressaltar a família da glutathione peroxidases (GPx), além disso, a carência desse elemento na dieta pode levar a déficits cognitivos (Ishrat et al., 2009) bem como aumentar a predisposição a distúrbios de humor, como a depressão (Pasco et al., 2012).

Nesse sentido, torna-se evidente a necessidade de novos fármacos que possam ser uma alternativa no tratamento da depressão. Sendo de grande interesse a adição de selênio a uma molécula de origem natural, visando a melhora das suas atividades.

Portanto, considerando-se que o tratamento para a depressão ainda não é o ideal e que a busca por novos fármacos é crescente, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a atividade tipo-antidepressiva da selenocrisina e o seu possível envolvimento no mecanismo serotoninérgico, uma vez que esta já apresentou promissora atividade antioxidante *in vitro*.

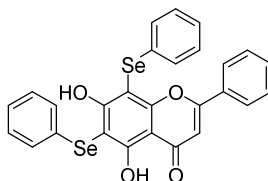
### 2. METODOLOGIA

#### 2.1 Animais

Foram utilizados Camundongos Swiss machos pesando de 25-35g, mantidos a temperatura de 22-25 °C, com livre acesso a água e comida em um ciclo 12h claro/12 escuro. Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (1877–2016).

#### 2.2 Compostos e reagentes

O composto foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPel. As demais drogas foram adquiridas através da Sigma (St Louis, MO, USA).



**Fig. 1.** Estrutura do composto (6,8-bis(fenilselenil)crisina).

## 2.3 Estudos farmacológicos

### 2.3.1 Atividade Antidepressiva do composto através do Teste do nado forçado (TNF)

O tempo total de duração da imobilidade foi medido de acordo com o método Porsolt et al (1977). Os camundongos acústicos e visualmente isolados foram colocados em um cilindro contendo 19 cm de água a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  e o tempo de imobilidade foi recordado em 6 minutos. Os antidepressivos reduzem o tempo de imobilidade neste teste. Um decréscimo significativo do tempo de imobilidade comparado ao tempo dos grupos controle (salina e óleo de canola) é um indicador do efeito antidepressivo investigado.

### 2.3.2 Verificação da atividade locomotora através do teste do campo aberto (TCA)

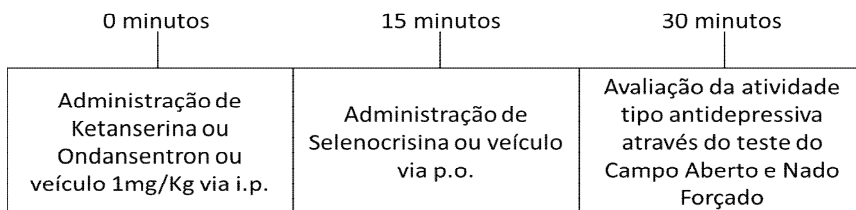
O teste do Campo aberto foi realizado para verificar se o composto não possui uma ação psicoestimulante, podendo alterar o tempo de imobilidade do animal no teste do Nado forçado (citado acima) e assim evitar falsos positivos. Assim o teste foi realizado de acordo com Walsh e Cummins (1976).

### 2.3.3 Estudo do mecanismo serotoninérgico na possível atividade tipo antidepressiva da selenocrisina

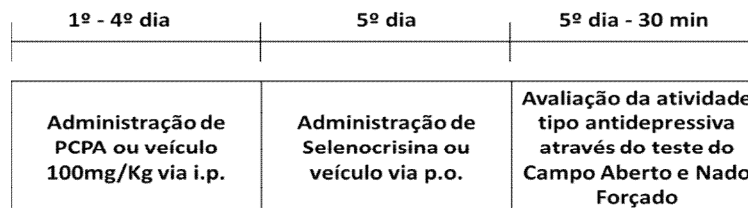
Foram avaliados os possíveis mecanismos envolvidos na atividade tipo antidepressiva da selenocrisina através da administração de antagonistas de receptores serotoninérgicos: ketanserina ( $5\text{HT}_{2a/2c}$ ) via i.p. (Wang et al., 2008) e Ondansetron ( $5\text{HT}_3$ ) via i.p. (Savegnago et al., 2007) (Figura 2).

Quando é observada a reversão, pelos antagonistas, do efeito tipo antidepressivo gerado pelo composto no TNF, os receptores estão presentes no mecanismo exercido para gerar a ação tipo antidepressiva do composto.

Para avaliação complementar do sistema serotoninérgico, os animais foram pré-tratados com PCPA (inibidor da síntese de serotonina) via i.p. ou veículo, uma vez por dia, por 4 dias consecutivos. Após 24h da última administração de PCPA ou salina, os animais tratados com o composto ou veículo foram testados no TCA e 30 minutos depois no TNF (Brod et al., 2015) (Figura 3).



**Fig. 2.** Linha do tempo indicando a administração de ketanserin 1mg/kg (antagonista de 5HT<sub>2a</sub>/5HT<sub>2c</sub>) e Ondansetron 1mg/kg (antagonista de 5HT<sub>3</sub>).



**Fig. 3.** Linha do tempo indicando a administração de PCPA 100mg/kg (inibidor da síntese de 5HT).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Efeito da Secrisina no TNF e no TCA

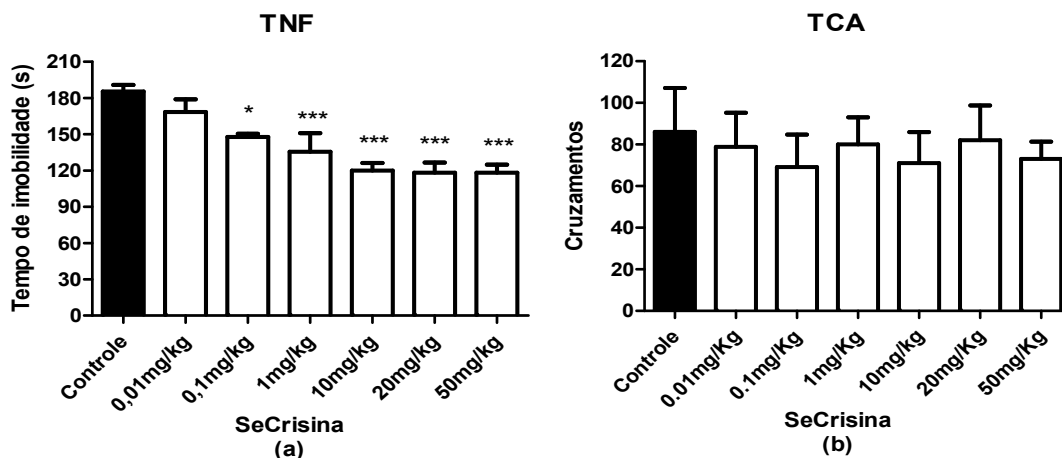
O efeito da SeCrisina no teste do nado forçado foi estatisticamente significativo nas doses de 0,01 a 50 mg/Kg quando comparado com o grupo controle, (Figura 4a). A SeCrisina administrada nas diferentes doses (0,01 – 50 mg/Kg) por via oral não demonstrou alterações no número de cruzamentos dos camundongos no teste do campo aberto quando comparado com o grupo controle (Fig. 4 (b)).

#### 3.2 Envolvimento do sistema serotoninérgico no efeito tipo-antidepressivo da Selenocrisina

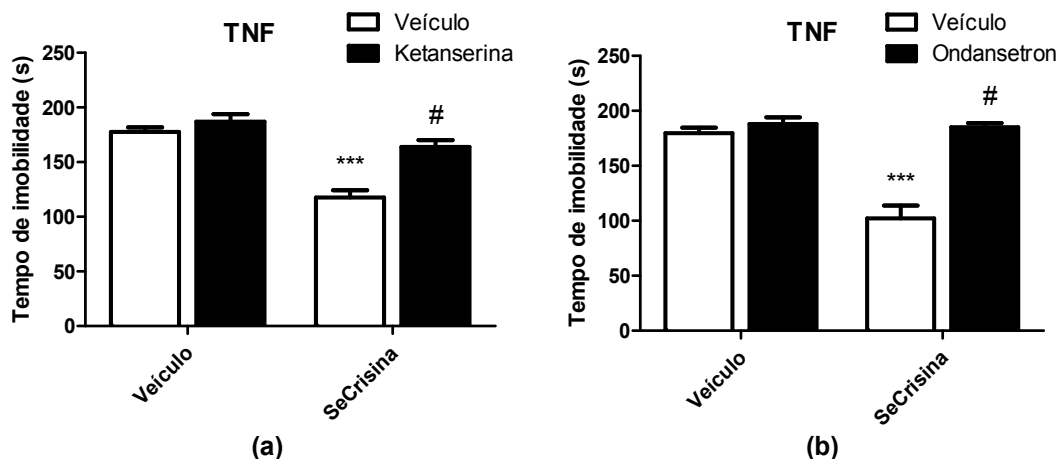
Os resultados expostos na Figura 5 (a) mostram que o pré-tratamento com ketanserina (antagonista de receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub>) foi capaz de prevenir a redução do tempo de imobilidade causado pelo composto SeCrisina (0,1 mg/Kg).

O pré-tratamento com ondansetron (antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub>) também demonstrou que este foi capaz de inibir a diminuição do tempo de imobilidade causado pela SeCrisina no teste do nado forçado (Fig. 5 (b)).

Por outro lado, não houveram resultados significativos no tratamento com o inibidor da síntese de serotonina PCPA.



**Fig. 4.** Efeito do composto SeCrisina (0,01 – 50 mg/Kg) administrada em camundongos no teste do nado forçado (a) e no teste do campo aberto (b).



**Fig. 5.** Efeito do pré-tratamento com (a) ketanserina (1 mg/kg, i.p., antagonista de receptor 5-HT<sub>2A/2C</sub>) e (b) ondansetron (1 mg/kg, i.p., antagonista de receptor 5-HT<sub>3</sub>) no tempo de imobilidade de camundongos tratados com SeCrisina (0,1 mg/Kg) no teste do nado forçado.

#### 4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, podemos concluir que o composto SeCrisina apresenta promissor efeito tipo-antidepressivo, apresentando envolvimento dos receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> e 5-HT<sub>3</sub> e não demonstrando ligação com a síntese de serotonina através do tratamento com PCPA. Mais estudos são necessários para avaliação de outros possíveis mecanismos envolvidos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERTON, O., NESTLER, E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Reviews in Neuroscience**, Texas, v.7, p.137-151, 2006.
- FONSECA, S. F., LIMA, B. D., ALVES, D., JACOB, R. G. J., PERIN, G., LENARDÃO, E. J. AND SAVEGNAGO, L. Synthesis, characterization and antioxidant activity of organoselenium and organotellurium compound derivatives of chrysin. **New J. Chem.** v. 39, 3043, 2015.
- HOLTZHEIMER, P.E., NEMEROFF, C.B. Advances in the treatment of depression. **NeuroRx**, Georgia, v.3, n.1, p.42-56, 2006.
- KESSLER, R.C., BROMET, E.J. The epidemiology of depression across cultures. **Annu Rev Public Health**, v.34, p. 119-38, 2013.
- PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v.266, p. 730-732, 1977.
- SAVEGNAGO, L.; JESSE, C. R.; PINTO, L. G.; ROCHA, J. B.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Monoaminergic agents modulate antidepressant-like effect caused by diphenyl diselenide in rats. **Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry**, Santa Maria, v. 31, n. 6, p. 1261-1269, 2007.
- WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychol Bull**, v.83, n.3, p.482-504, 1976.