

UM NOVO COMPOSTO ORGÂNICO DE SELÊNIO COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DA DIABETES E DEPRESSÃO

SUELY RIBEIRO BAMPI¹, ANGELA MARIA CASARIL¹, MICAELA DOMINGUES¹, BEATRIZ VIEIRA², EDER JOÃO LENARDÃO², LUCIELLI SAVEGNAGO¹

¹*Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN) – suely_rbampi@hotmail.com; angela.casaril@gmail.com; micaela_domingues@hotmail.com; luciellisavegnago@yahoo.com.br*

²*Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) – biamvieira14@hotmail.com; elenardao@uol.com.br*

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) tipo 1 é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia devido a diminuição da produção de insulina. Uma característica importante da diabetes é a sua capacidade de desenvolver comorbidades, como doenças psiquiátricas, a qual a mais estudada é a depressão maior (DIAS et al, 2015; GUPTA et al., 2014). Em torno de 30% dos pacientes com DM tipo 1 apresentam depressão (CHAMPANERI et al, 2010). Estudos sugerem que essa relação é devido a essas doenças compartilharem mecanismos fisiopatológicos comuns, como o aumento da produção de espécies reativas, diminuição das defesas antioxidantes enzimáticas, aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e perda neuronal (ASWAR et al., 2017). Assim, diversos grupos de pesquisa buscam estudar moléculas multi-alvo, atuando assim em mais de uma patologia.

Neste sentido, a fim de buscar alternativas terapêuticas mais eficazes e que atuem em mais de uma patologia, os compostos orgânicos de selênio destacam-se devido seu potencial antioxidante, neuroprotetor e antidepressivo (CASARIL et al., 2017), entre outros já reportados na literatura. Outra estrutura relatada com interessantes ações farmacológicas são os indois (KAUSHIK et al., 2013). Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou uma molécula orgânica contendo selênio e indol na estrutura com potencial efeito tipo-antidepressivo, modulando os sistemas e antioxidante e inflamatório (CASARIL et al., 2017). Sendo assim, o presente trabalho objetivou estudar o efeito do 1-metil-1-3-(fenilselanil)-1H-indol (MFSel) no comportamento tipo-depressivo em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ).

2. METODOLOGIA

2.1. Drogas

A DM tipo 1 foi induzida através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) (Sigma-Aldrich), diluída em tampão citrato de sódio 5M, pH 4,5 (200 mg/Kg).

O MFSel (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPel e dissolvido em óleo de canola para administração intragástrica (i.g.) (10 mg/Kg). A fluoxetina (Pfizer, Brazil) (diluída em salina - 10 mg/Kg) e a insulina Humulin N (Lilly) (1 U/Kg) foram obtidas comercialmente e administradas pela via i.g. e subcutânea, respectivamente.

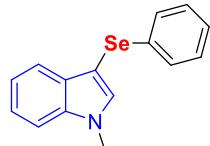


Figura 1. Estrutura química do 1-metil-1-3-(fenilselanil)-1H-indol (MFSel).

2.2. Animais

Os camundongos Swiss machos (25-30g) foram obtidos através do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Os animais foram mantidos em gaiolas (5 animais/gaiola) sob temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ e ciclo de claro e escuro de 12 h, com livre acesso a água e comida. Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética e Experimentação Animal (número 6407-2016).

2.3. Protocolo experimental

Os animais foram aleatoriamente divididos em 7 grupos experimentais:

G1 – controle (tampão citrato de sódio + óleo de canola);

G2 – diabético (STZ + óleo de canola);

G3 – STZ + MFSel 10 mg/Kg;

G4 – STZ + Fluoxetina 10 mg/Kg;

G5 – STZ + insulina 1 U/Kg;

G6 – Tampão citrato de sódio + MFSel 10 mg/Kg;

G7 – Tampão citrato de sódio + Fluoxetina 10 mg/Kg.

O tratamento teve duração de 22 dias (Figura 2) e os níveis de glicose sanguínea em jejum foram aferidos no terceiro dia após a injeção STZ, utilizando um glucômetro portátil Accu-Check Nano Performa (Roche, Brasil). O sangue foi obtido através da veia caudal e os camundongos foram considerados diabéticos quando os valores de glicemia foram iguais ou superiores a 250 mg/dL. Ao final do 22º dia os animais foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA) e teste do nado forçado (TNF), seguidos da eutanásia para coleta sanguínea.

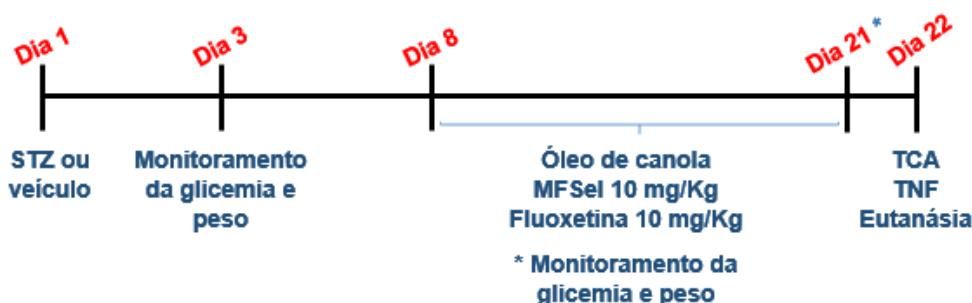


Figura 2. Delineamento experimental, conforme GUPTA et al., 2014 com algumas modificações.

2.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o software GraphPad Prism 7.0. Os experimentos estão apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM), pela análise de variância *one-way* (ANOVA), seguido do teste *post hoc* de Newman-Keuls. Valores $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o 22º dia de experimento é possível observar que a STZ induziu uma hiperglicemia crônica em camundongos (Figura 3A) e que o tratamento com o MFSel e insulina foram capazes de reverter esses níveis. Da mesma forma, é possível observar que animais diabéticos apresentaram um aumento no tempo de imobilidade no TNF (Figura 3B), indicando uma relação entre a hiperglicemia e o comportamento tipo-depressivo. O tratamento com MFSel se mostrou eficaz em diminuir esse tempo de imobilidade em camundongos diabéticos, assim como os grupos diabéticos tratados com fluoxetina e insulina. A fim verificar se os

tratamentos causaram alterações locomotoras e exploratórias nos animais, realizou-se o TCA. Conforme Figura 3C e 3D foi possível concluir que nenhum dos tratamentos exerceu efeito pscicoestimulante.

Nossos dados corroboram com a literatura, uma vez que pacientes diabéticos com a comorbidade depressão tem menor controle glicêmico e maior incidência de complicações diabéticas (IOSIFESCU, 2007). O uso de uma molécula constituída por duas classes bioativas parece ser interessante alvo terapêutico, uma vez que nossos resultados implicam em exercer efeito em duas patologias de importante impacto mundial.

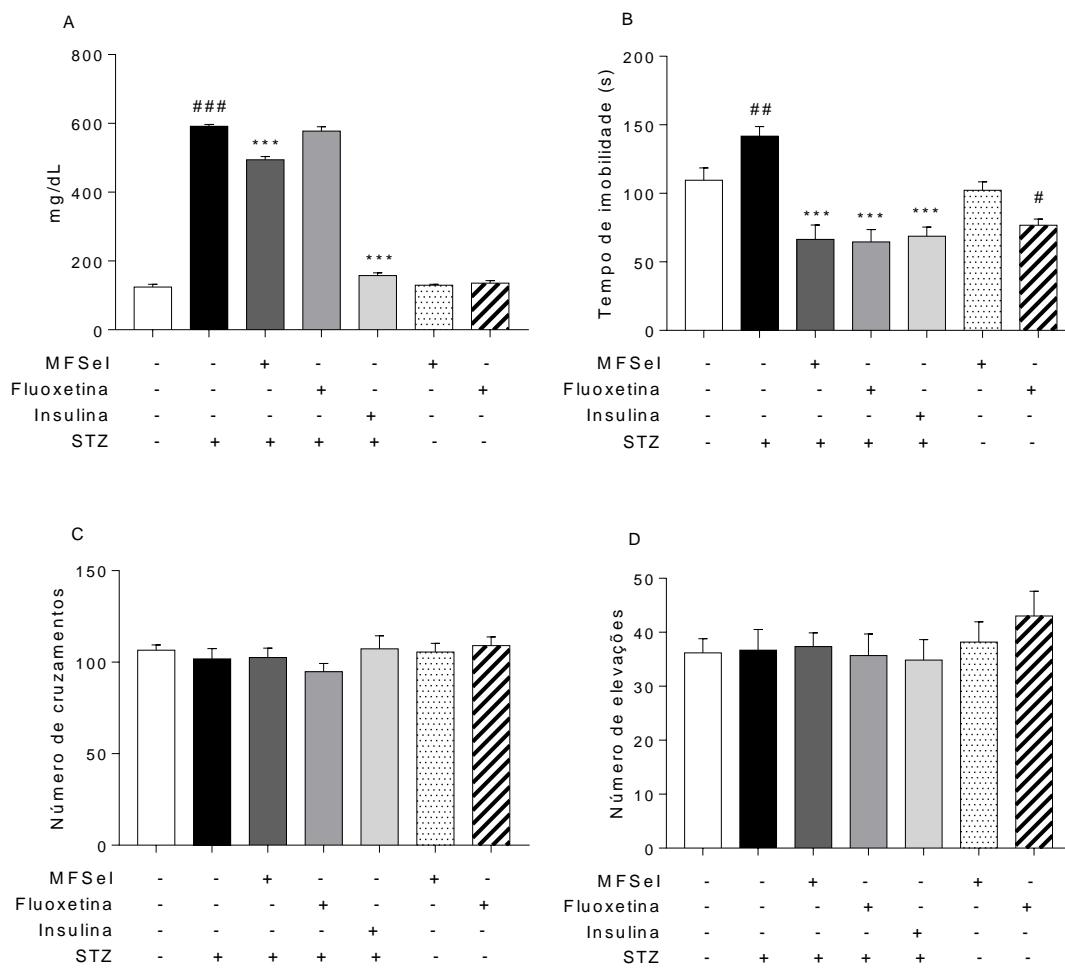


Figura 3. Efeito do MFSel, fluoxetina e insulina em parametros comportamentais e bioquímicos. (A) glicemia de jejum (A), tempo de imobilidade (B) e número de cruzamentos (C) e elevações (D). ### $p < 0,001$, ## $p < 0,01$, # $p < 0,05$ quando comparados ao grupo controle; *** $p < 0,001$ quando comparados ao grupo STZ.

4. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo evidenciam os efeitos multi-alvo de um composto organoselênio, o MFSel. Esta molécula foi capaz de diminuir os níveis de glicemia em camundongos diabéticos e apresentaram efeito antidepressivo diminuindo o tempo de imobilidade no TNF.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASWAR, U.; CHEPURWAR, S.; SHINTRE, S.; ASWAR, M. Telmisartan attenuates diabetes induced depression in rats. **Pharmacology Reports**, vol. 69, pp. 358-364, 2017.

CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; FRONZA, M.; VIEIRA, B.; BEGNINI, K.; LENARDÃO, E.J.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; NOGUEIRA, C.W.; SAVEGNAGO, L. Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a reduction of neuroinflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-challenged mice, **Journal of Psychopharmacology** vol. 31, pp 1263-1273, 2017.

CHAMPANERI, S.; WAND, G.S.; MALHOTRA, S.S.; CASAGRANDE, S.S; GOLDEN, S.G. Biological basis of depression in adults with diabetes. **Current Diabetes Reports**, vol. 10, pp. 396-405, 2010.

GOUD, B.J.; DWARAKANATH, V.; CHIKKA, B.K. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models, **Human Journals**, vol. 3, pp. 253-269, 2015.

GOYAL, S.N.; REDDY, N.M.; PATIL, K.R. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics, **Chemico-Biological Interactions**, vol. 244, pp. 49-63, 2016.

GUPTA, D; KURHE, Y.; RADHAKRISHNAN, M. Antidepressant effects of insulin in streptozotocin induced diabetic mice: Modulation of brain serotonin system. **Physiology & Behavior**, vol. 129, pp. 73-78, 2014.

IOSIFESCU, D.V. Treating Depression in the Medically Ill, **Psychiatric Clinics of North America**, vol. 30, pp. 77-90, 2007.

KAUSHIK, N. K.; KAUSHIK, N.; ATTRI, P.; KUMAR, N.; KIM, C. H.; VERMA, A. K.; CHOI, E. H. Biomedical importance of indoles. **Molecules**, vol. 18, 6, pp. 6620-6662, 2013.