

COMPOSTO ORGÂNICO DE SELÊNIO: PROMISSORA MOLÉCULA MULTIALVO PARA A COMORBIDADE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM CAMUNDONGOS

DARLING DE ANDRADE LOURENÇO¹; ANGELA MARIA CASARIL²; MICAELA
DOMINGUES²; PALOMA TABORDA BIRMANN²; THIAGO ÂNGELO
SMANIOTTO²; LUCIELLI SAVEGNAGO³

¹Universidade Federal de Pelotas – darlinglourengo@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – angela.casaril@gmail.com, micaela_domingues@hotmail.com,
paloma_birmann@hotmail.com, tasmaniotto@hotmail.com.

³Universidade Federal de Pelotas – lucielisavegnago@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A depressão maior (DM) é a disfunção neuropsiquiátrica mais comum, atingindo 322 milhões de pessoas globalmente, podendo estar acompanhada de outras doenças, como a ansiedade (WHO, 2017). Apesar da sua relevância socioeconômica, 40% dos pacientes não possuem melhoras na sintomatologia após fazerem o uso dos medicamentos disponíveis (IQWiG, 2017). Sendo assim, a busca por novas moléculas que possuam atividade antidepressiva e ansiolítica se justifica através da necessidade de abordagens multialvo, que sejam capazes de abranger os casos em que os antidepressivos atuais possuem baixa eficiência (HENGARTNER; DAVIES; READ, 2019).

O 3-((4-clorofenil)selenil)-1-metil-1H-indol (CMI) é uma molécula sintética orgânica que contém selênio (Se), cuja síntese e atividade antioxidante *in vitro* foram determinadas por VIEIRA et al. (2017). É interessante que moléculas candidatas ao tratamento da DM possuam ação antioxidante, visto que o estresse oxidativo está bem estabelecido na fisiopatologia desse transtorno (MAES et al., 2011). Além disso, o CMI é estruturalmente favorecido uma vez que contém um átomo de Se, um micronutriente essencial nos mamíferos que desempenha importantes funções, como a manutenção do estado redox (RAYMAN, 2012). Adicionalmente, o CMI possui um núcleo indólico, também presente no aminoácido triptofano (precursor da serotonina) e em compostos que possuem atividades anticancerígenas, antioxidante e antidepressivas (DEMURTAS et al., 2019). Além disso, o CMI já possui atividade antioxidante *in vivo* determinada, bem como a capacidade de prevenção e reversão dos comportamento tipo-depressivo, tipo-ansio gênico e nocicepção em modelos animais (BIRMANN et al., 2019; CASARIL et al., 2017, 2019a).

Alinhado com esses estudos, o objetivo do trabalho foi determinar a capacidade do CMI de reverter o comportamento tipo-depressivo e tipo-ansio gênico em modelo de depressão induzido pela administração crônica de corticosterona, bem como avaliar a via de sinalização intracelular do mesmo a partir do uso de antagonistas.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos Swiss machos recém desmamados (RD), com livre acesso a comida e água, mantidos em ciclo claro/escuro de 12h e temperatura de 22 ± 1 °C. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEa/UFPeL 2208-2018).

O CMI foi sintetizado de acordo com VIEIRA et al. (2017), diluído em óleo de canola e administrado pela via intragástrica (i.g.) na dose de 1 mg/Kg. A

corticosterona (92% de pureza) foi adquirida da Sigma-Aldrich, diluída em água destilada com 2% Tween 80 e 0,2% de DMSO e administrada via i.g. na dose de 20 mg/Kg. A rapamicina (Sigma-Aldrich), inibidor do alvo mamífero da rapamicina (mTOR), foi dissolvido em DMSO e administrada via intra-cérebro-ventricular (i.c.v.) a mão livre na concentração de 0,2 nmol/sítio e no volume de 3 µL por animal (PAZINI et al., 2016).

Os protocolos utilizados no experimento 1 e no experimento 2 foram baseados em PAZINI et al., (2016) e podem ser observados na Figura 1. Os testes comportamentais realizados em ambos os experimentos foram o teste *Splash* (uma solução de sacarose 10% foi borrifada no dorso dos animais e o tempo de autolimpeza foi cronometrado por 5 minutos) e o teste do labirinto em cruz elevado (LCE; o número de entradas e tempo gastos nos braços aberto e o número de *head dips* foram avaliados durante 5 minutos).

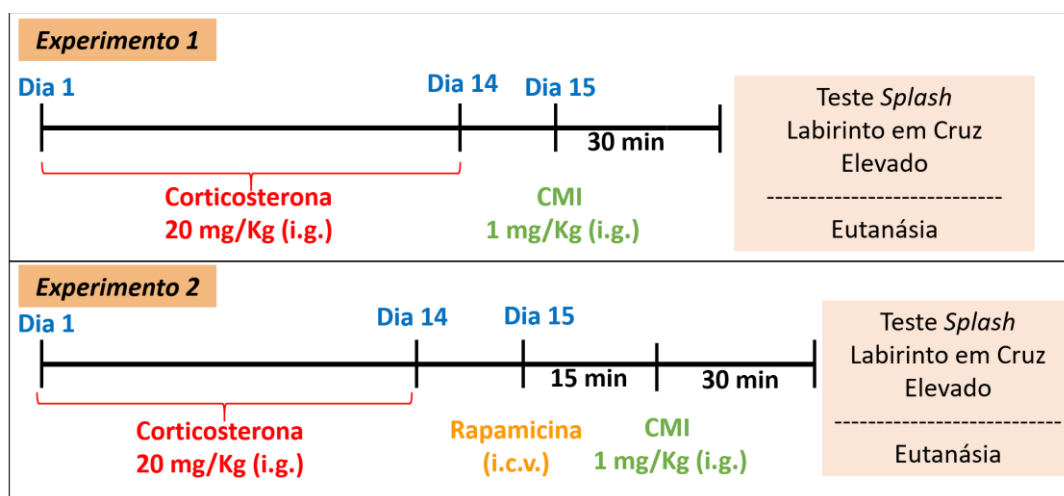


Figura 1. Delineamentos experimentais utilizados no experimento 1 no experimento 2.

Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) de duas ou três vias seguidas do teste de *post hoc* de Newman-Keuls. Os dados nos gráficos estão expressos como média \pm desvio padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados indicam que a administração sub-crônica de corticosterona induz o comportamento tipo-depressivo (Fig. 2A) e tipo-ansiosogênico (Fig. 2B, 2C e 2D) através da redução do tempo de autolimpeza no teste *Splash*, redução do número de entradas e tempo gasto nos braços abertos e aumento do número de *head dips* no LCE, respectivamente. Após a administração de CMI, todos os comportamentos foram revertidos, mostrando uma promissora atividade tipo-antidepressiva e tipo-ansiolítica do CMI.

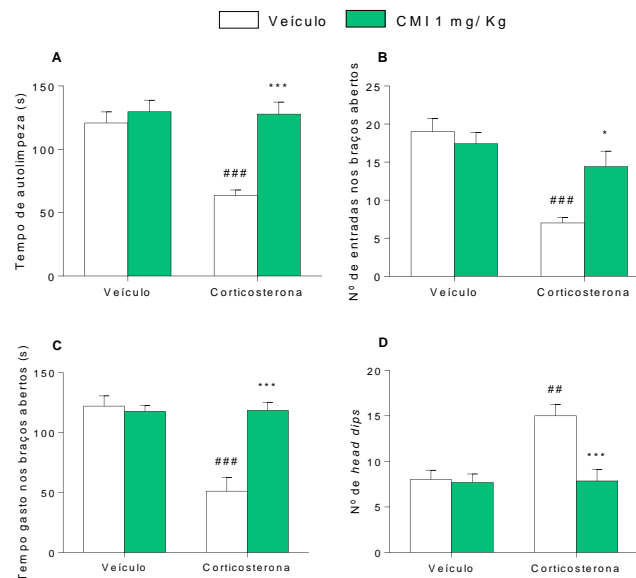


Figura 2. Protocolo de indução do comportamento tipo-depressivo e tipo-ansiosgênico em camundongos pela administração de corticosterona. Tempo de autolimpeza no teste *Splash* (A); resultados dos parâmetros avaliados no LCE: número de entradas nos braços abertos (B), tempo gasto nos braços abertos (C) e número de *head dips* (D). Considerado significativo quando $p < 0,05$. (##) $p < 0,01$, (###) $p < 0,001$ quando comparado ao controle. (*) $p < 0,05$, (***) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo corticosterona.

Como é possível observar na Figura 3, os resultados do experimento 2, indicam o provável mecanismo de ação para o CMI. Ao utilizar o inibidor da mTOR, o CMI não foi capaz de exercer seu efeito tipo-antidepressivo, como demonstrado pelo teste *Splash* (Fig. 3A), nem seu efeito tipo-ansiolítico, como demonstrado pelo número de entradas nos braços aberto (Fig, 3B) e número de *head dips* (Fig, 3D) no LCE. Entretanto, o tempo gasto nos braços abertos não apresentou diferenças estatisticamente significantes. É interessante que o CMI possui sua ação dependente da mTOR, uma vez que essa é uma enzima central na plasticidade sináptica e estabelecimento da memória.

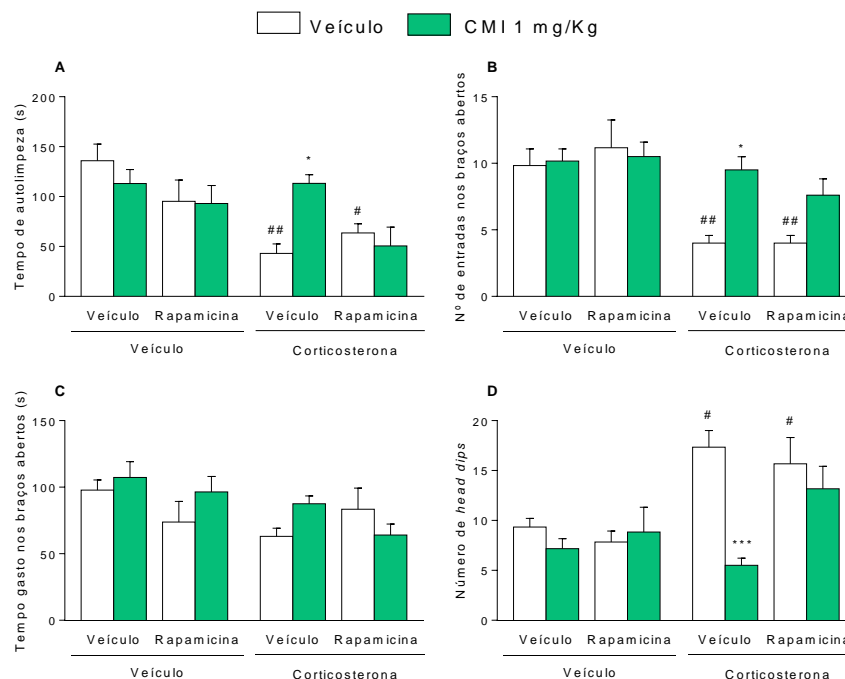


Figura 3. Avaliação do efeito do CMI com a via da mTOR inibida. Tempo de autolimpeza no teste *Splash* (A); resultados dos parâmetros avaliados no LCE: número de entradas nos

braços abertos (B), tempo gasto nos braços abertos (C) e número de *head dips* (D). Considerado significativo quando $p < 0,05$. (#) $p < 0,05$ e (##) $p < 0,01$ quando comparado ao controle. (*) $p < 0,05$, (***) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo corticosterona + CMI + veículo.

4. CONCLUSÕES

O presente trabalho aponta que o CMI é uma promissora molécula com ação tipo-antidepressiva e tipo-ansiolítica em modelo sub-crônico de estresse em camundongos. Adicionalmente, demonstrou-se que a melhora comportamental decorrente do tratamento com CMI depende da modulação da via da mTOR, indicando que o CMI apresenta um rápido tempo de ação farmacológica. Diante do exposto, o presente trabalho busca caracterizar uma nova molécula com potencial tipo-antidepressivo que module diferentes vias envolvidas com a depressão, apresentando-se como uma inovação frente aos medicamentos convencionais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRMANN, P. T. et al. 3-(4-Chlorophenylselanyl)-1-methyl-1 H -indole, a new selenium compound elicits an antinociceptive and anti-inflammatory effect in mice. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 827, p. 71–79, 2018.
- CASARIL, A. M. et al. 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**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1263–1273, 2017.
- CASARIL, A. M. et al. Depression- and anxiogenic-like behaviors induced by lipopolysaccharide in mice are reversed by a selenium-containing indolyl compound: Behavioral, neurochemical and computational insights involving the serotonergic system. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 115, n. February, p. 1–12, 2019. a.
- DEMURTAS, M. et al. Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], v. 85, p. 568–576, 2019.
- HENGARTNER, M. P.; DAVIES, J.; READ, J. Antidepressant withdrawal - the tide is finally turning. **Epidemiology and psychiatric sciences**, [s. l.], p. 1–3, 2019.
- INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE. **Depression: How effective are antidepressants?** Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez66.periodicos.capes.gov.br/books/NBK361016/>>. Acesso em: 18 jul. 2019.
- PAZINI, F. L. et al. Creatine, Similar to Ketamine, Counteracts Depressive-Like Behavior Induced by Corticosterone via PI3K/Akt/mTOR Pathway. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 53, n. 10, p. 6818–6834, 2016.
- PELLOW, S. et al. Validation of open/closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, [s. l.], v. 1.
- VIEIRA, B. M. et al. Ultrasound-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Selanyl-1 H -indole and 3-Selanylimidazo[1,2- a]pyridine Derivatives. **Asian Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 1635–1646, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**. Geneva. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=2C800CAE29BD194F92E8A6DD539FE9AD?sequence=1>>. Acesso em: 15 jan. 2019.