

EFEITO TIPO-ANSIOLÍTICO DO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA EM CAMUNDONGOS: MODULAÇÃO DO SISTEMA GABAÉRGICO E DOS NÍVEIS DE CORTICOSTERONA E BDNF

JAINI JANKE PALTIAN¹; WILLIAM DOMINGUES²; MANOELA SACRAMENTO³;
DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – jaini_paltian@hotmail.com; ²Universidade Federal de Pelotas – williamwwe@yahoo.com.br; ³Universidade Federal de Pelotas – manoelasacramento@hotmail.com; ⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br; ⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com (coorientadora); ⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade é descrita como um mecanismo defensivo exibido por um organismo em resposta à novidade. Geralmente é caracterizada pelas emoções negativas e sentimento de apreensão (NUSS, 2015). Dependendo da natureza e da severidade, as desordens de ansiedade podem levar a debilidade das funções diárias e perda da qualidade de vida. Além dos sintomas físicos, outras reações ocorrem no organismo diante de situações estressantes. Nesse contexto, moléculas como o hormônio cortisol e o fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) têm demonstrado sofrer alterações nessas situações e por consequência, o desequilíbrio dos seus níveis têm sido associado ao desenvolvimento de transtornos relacionados à ansiedade (FIKSDAL et al. 2019; ROSA et al. 2016; DUMAN e MONTEGGIA, 2006).

Atualmente, a farmacoterapia disponível para tratar tal desordem tem como base o uso de fármacos ansiolíticos, entretanto, estes apresentam efeitos adversos. Baseado nisso, a busca por terapias alternativas capazes de modular diferentes sistemas e vias de sinalização têm despertado o interesse de pesquisadores. Nesse sentido, o estudo com derivados de quinolina contendo selênio tem atraído a atenção na busca e no desenvolvimento de novos fármacos, pois estes apresentam síntese simples e importantes propriedades farmacológicas evidenciadas (SOUSA et al. 2018; CAPPELLI et al. 2016; NOGUEIRA e ROCHA, 2011).

Nosso grupo de pesquisa tem dedicado esforços para a elucidação das propriedades farmacológicas de um derivado de quinolina contendo selênio, o 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), que tem apresentado importante ação antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória (PINZ et al. 2016; VOGT et al. 2018). Além disso, REIS et al. (2017) demonstram o efeito tipo-ansiolítico do 4-PSQ, bem como o possível envolvimento do sistema glutamatérgico nesta ação. Diante dos promissores resultados demonstrados pelo 4-PSQ, o objetivo deste estudo foi identificar o envolvimento do sistema GABAérgico na ação tipo-ansiolítica do 4-PSQ, bem como avaliar os níveis de corticosterona e do BDNF em animais ansiosos.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (nº CEEA 4224-2015). Para a realização deste estudo foram utilizados camundongos machos adultos da raça *Swiss* (20-25 g). O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LaSOL) da UFPel de acordo com DUARTE et al. (2017).

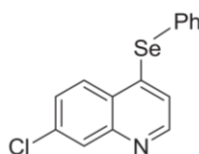


Figura 1. Estrutura química do 4-PSQ.

Para induzir comportamentos semelhantes à ansiedade, os animais receberam a administração de pentilenotetrazol (PTZ) (35 mg/kg, por via intraperitoneal, i.p.), um antagonista dos receptores GABAérgicos (ROSTAMPOUR, 2016) ou solução salina (0,9%, i.p.) como veículo. Vinte e quatro horas após a administração do PTZ, os camundongos receberam o tratamento com o 4-PSQ (50 mg/kg, por via oral, v.o.) ou veículo. Trinta minutos após, os animais foram avaliados no teste do labirinto em cruz elevada (LCE). Este teste é amplamente utilizado para avaliar a ansiedade em roedores (PELLOW et al. 1985). O LCE consiste em um aparelho em formato de cruz com dois braços abertos e outros dois fechados, os quais ficam elevados a uma altura de 50 cm do chão. Durante 5 minutos de teste, observou-se o número de entradas e o tempo de permanência dos animais nos braços abertos (PELLOW et al. 1985).

Adicionalmente, o teste do campo aberto foi realizado a fim de descartar resultados falso-positivos no teste anteriormente citado (WALSH e CUMMINS, 1976). Posterior aos testes, os animais foram submetidos à eutanásia, e o plasma e estruturas cerebrais (córtex e hipocampo) foram coletadas para dosagem dos níveis de corticosterona (ZENKER e BERNSTEIN, 1958) e quantificação dos níveis do BDNF, respectivamente.

Os resultados obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). Os dados foram avaliados através da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Newman-Keuls. Os resultados com $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento com o 4-PSQ (50 mg/kg) e/ou com o PTZ (35 mg/kg) não alterou o comportamento exploratório e a capacidade locomotora dos animais no teste do campo aberto (dados não demonstrados). Adicionalmente, o PTZ causou um comportamento ansiogênico nos animais, que pode ser evidenciado pela menor porcentagem do tempo gasto e de entradas nos braços abertos, quando comparado aos animais controle. O tratamento com o 4-PSQ reverteu as alterações no percentual de tempo gasto (Figura 2A) e de entradas nos braços abertos (Figura 2B) causados pelo PTZ. Com base nisso, é possível observar que o 4-PSQ reverteu a ansiedade induzida pelo PTZ, e ainda sugerir que essa quinolina poderia modular direta ou indiretamente a ligação do GABA ao seu receptor. Nosso achado corrobora com os previamente encontrados por REIS et al. (2017), confirmando o potencial efeito tipo-ansiolítico do 4-PSQ em camundongos.

Na ansiedade o eixo hipotálamo hipófise adrenal é ativado em resposta a situações estressantes promovendo a liberação do hormônio cortisol na corrente sanguínea (GONZÁLEZ e ESCOBAR, 2002). De acordo com os resultados obtidos, os animais que receberam a administração do PTZ apresentaram aumento dos níveis de corticosterona no plasma. Por outro lado, o tratamento com o 4-PSQ foi capaz de reverter os elevados níveis de corticosterona no plasma de camundongos expostos ao PTZ (Figura 3).

Ainda, nossos dados demonstraram uma redução nos níveis do BDNF no córtex cerebral (Figura 4A) e hipocampo (Figura 4B) de camundongos tratados

com o PTZ. Entretanto, o tratamento com o 4-PSQ foi capaz de reverter essa diminuição em ambas as estruturas cerebrais avaliadas (Figura 4). Estudos têm associado o desequilíbrio dos níveis do BDNF com as desordens de ansiedade (ROSA et al. 2016; DUMAN e MONTEGGIA, 2006). Assim, sugere-se que esse desequilíbrio possa ser ocasionado pela presença de glicocorticóides (SMITH et al. 1995; BATH et al. 2013). Com base nisso, é possível estabelecer uma relação entre os resultados obtidos nesse estudo com os citados acima. De forma geral, os dados obtidos revelam que o 4-PSQ poderia atuar como uma alternativa no tratamento da ansiedade devido a sua capacidade de modular biomoléculas envolvidas na fisiopatologia desta desordem.

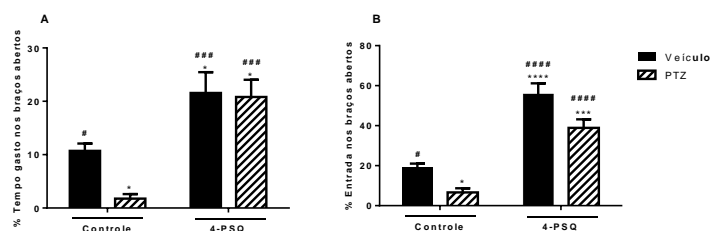


Figura 2. Efeitos do PTZ e/ou 4-PSQ nos parâmetros comportamentais no teste do LCE. (A) Porcentagem do tempo gasto nos braços abertos; (B) Porcentagem de entradas nos braços abertos. (*) $P < 0,05$; (***) $P < 0,001$ e (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle. (#) $P < 0,05$; (###) $P < 0,001$ e (####) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTZ.

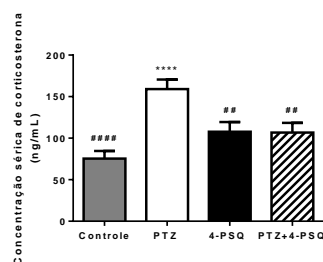


Figura 3. Efeitos do 4-PSQ nos níveis plasmáticos de corticosterona em camundongos após a indução com o PTZ. (****) $P < 0,0001$ indica níveis de significância quando comparado ao grupo controle. (##) $P < 0,01$ e (####) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTZ.

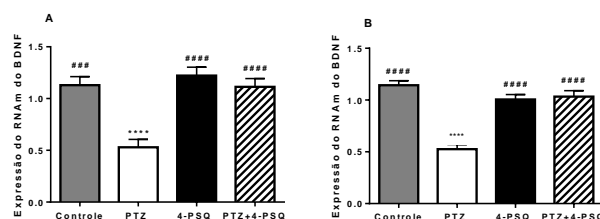


Figura 4. Efeitos do 4-PSQ na expressão do BDNF no (A) córtex cerebral e (B) hipocampo de camundongos após a indução com o PTZ. (****) $P < 0,0001$ indica níveis de significância quando comparado ao grupo controle. (###) $P < 0,001$ e (####) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTZ.

4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou o possível envolvimento do sistema GABAérgico no efeito tipo-ansiolítico do 4-PSQ. Além disso, o composto foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de corticosterona, bem como, restaurar os níveis do BDNF em estruturas cerebrais. Com base nesses achados, podemos sugerir que o 4-PSQ pode ser uma promissora alternativa para o tratamento de transtornos de ansiedade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATH, K.G.; SCHILIT, A.; LEE, F.S. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. **Neuroscience**, v.239, p.149-156, 2013.
- CAPPELLI, A., ANZINI, M., CASTRICONI, F., GRISCI, G., PAOLINO, M., BRAILE, C., BETTI, L. Design, synthesis, and biological evaluation of imidazo [1,5-a] quinoline as highly potent ligands of central benzodiazepine receptors. **Journal of medicinal chemistry**, v.59, n.7, p.3353-3372, 2016.
- DUARTE, L.F.B., DE OLIVEIRA, R.L., PINZ, M., GODOI, B., SCHUMACHER, R., LUCHESE, C., WILHELM, E., ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselenyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v.58, n.33, p.3319-3322, 2017.
- DUMAN, R.S., MONTEGGIA, L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological psychiatry**, v.59, n.12, p.1116-1127, 2006.
- FIKSDAL, A., HANLIN, L., KURAS, Y., GIANFERANTE, D., THOMA, M.V., ROHLEDER, N. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. **Psychoneuroendocrinology**, v.102, p.44-52, 2019.
- GONZÁLEZ, B.G.; ESCOBAR, A. Neuroanatomía del estrés. **Revista Mexicana de Neurociencia**, v.3, p.273-282, 2002.
- NOGUEIRA, C.W., ROCHA, J.B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v.85, p.1313-1359, 2011.
- NUSS, P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v.11, p.165-175, 2015.
- PELLOW, S., CHOPIN, P., FILE, S.E., BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of neuroscience methods**, v.14, n.3, p.149-167, 1985.
- PINZ, M., REIS, A.S., DUARTE, V., DA ROCHA, M.J., GOLDANI, B.S., ALVES, D., SAVEGNAGO, L., LUCHESE, C., WILHELM, E.A. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and antiinflammatory actions. **European Journal of Pharmacology**, v.780, p.122-128, 2016.
- REIS A.S., PINZ, M., DUARTE, L.F.B., ROEHRS, J. A., ALVES, D., LUCHESE, C., WILHELM, E.A. 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **Journal of Psychiatric Research**, v.84, p.191-199, 2017.
- ROSA, S.G., QUINES, C.B., STANGHERLIN, E.C., NOGUEIRA, C.W. (2016). Diphenyl diselenide ameliorates monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters. **Physiology & behavior**, v.155, p.1-8, 2016.
- ROSTAMPOUR, M., ORYAN, S., SOLTANI, B., SAADAT, F. Anxiolytic-like effect of hydroalcoholic extract of ripe pistachio hulls in adult female Wistar rats and its possible mechanisms. **Research in pharmaceutical sciences**, v.11, n.6, p.454-460, 2016.
- SMITH, M.A., MAKINO, S., KVETNANSKY, R., POST, R.M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v.15, n.3, p.1768-1777, 1995.
- SOUSA, F.S.S., BIRMANN, P.T., BALAGUEZ, R., ALVES, D., BRÜNING, C.A., SAVEGNAGO, L. α -(phenylselenyl) acetophenone abolishes acute restraint stress induced-comorbid pain, depression and anxiety-related behaviors in mice. **Neurochemistry international**, v.120, p.112-120, 2018.
- VOGT, A.G., VOSS, G.T., DE OLIVEIRA, R.L., PALTIAN, J.J., DUARTE, L.F., ALVES, D., JESSE, C.R., ROMAN, S.S., ROEHRS, J.A., WILHELM, E.A., LUCHESE, C. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselenyl-quinoline. **Chemico-biological interactions**, v.282, p.7-12, 2018.
- WALSH, R.N., CUMMINS, R.A. The open-field test: A critical review. **Psychological bulletin**, v.83, n.3, p.482, 1976.
- ZENKER, N., BERNSTEIN, D. The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. **The Journal of biological chemistry**, v.231, n.2, p.695-701, 1958.