

A MODULAÇÃO DE RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS NMDA PARECE CONTRIBUIR PARA A AÇÃO DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO EM CAMUNDONGOS

TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH¹; DIANER NORNBERTG STRELOW², LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER², JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO³, CÉSAR AUGUSTO BRÜNING², CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁴

^{1,2,4}Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – taisteixeira.r@gmail.com, dianer_strelow@hotmail.com, leticiadevantier@hotmail.com, cabruning@yahoo.com.br, cbortolatto@gmail.com.

³Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina - zeneto.qmc@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico complexo, recorrente e incapacitante. Estima-se que cerca de um terço dos pacientes seja resistente ao tratamento, devido ao fato das terapias comumente usadas apresentarem baixa eficácia, um período relativamente longo do início de seu efeito e a baixa capacidade dos pacientes em se adequar ao tratamento. Com isso, há a necessidade de buscar novos medicamentos seguros e eficazes (VILAS BOAS et al., 2019; LI DUAN et al., 2020).

Estudos atuais indicam que o uso de moléculas moduladoras da neurotransmissão excitatória glutamatérgica pode representar uma alternativa terapêutica eficaz nos sintomas da depressão. O sistema glutamatérgico exerce fundamental importância na plasticidade sináptica, memória e cognição, porém o excesso de glutamato e o aumento dos seus níveis no cérebro parecem estar envolvidos na fisiopatologia da depressão, levando a alterações de mecanismos a jusante (HASLER, 2020; KRYST et al., 2020).

A neurotransmissão glutamatérgica excessiva leva à superativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e ao prejuízo da transmissão mediada por demais receptores desta via. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* relacionam a ação antidepressiva de compostos a uma regulação no sistema glutamatérgico, através do bloqueio dos receptores NMDA. Sendo assim, compostos que inibem esses receptores apresentam efeito antidepressivo e têm sido alvo de estudos (CUI et al., 2019; POCHWAT et al., 2019).

Diante do exposto, o presente estudo tem por objetivo investigar se o efeito do tipo antidepressivo do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (**SeBZF1**) é mediado pela sua interação com o sistema glutamatérgico, em particular, através da inibição do receptor NMDA.

2. METODOLOGIA

Os procedimentos realizados foram aprovados pelo COCEPE sob o código 10413 e pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPel 14064-2019). Foram utilizados camundongos Swiss machos, pesando entre 25 e 35 gramas ($n = 9-11$ animais/grupo).

O composto **SeBZF1** (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen), na Universidade Federal de Santa Catarina. Sua diluição foi em óleo de canola e administrado em um volume fixo de 10 ml/kg.

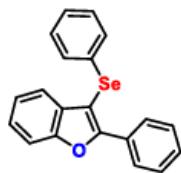


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1

Os animais foram submetidos individualmente ao teste de suspensão pela cauda (TSC) durante 6 minutos em um aparato de madeira isolado visualmente do experimentador. Foram avaliados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade, os quais foram expressos em segundos (s) (STERU et al., 1985).

Para avaliar o envolvimento do sistema glutamatérgico na ação do tipo antidepressiva do SeBZF1, investigou-se o possível efeito sinergístico da combinação de doses subefetivas de SeBZF1 e de antagonistas dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Para isso, os animais foram tratados com cetamina (0,1 mg/kg, intraperitoneal, i.p.), um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, ou MK-801 (0,001 mg/kg, i.p.), um antagonista não seletivo dos receptores NMDA ou solução salina (0,9%, i.p.). Após quinze minutos, os animais receberam o SeBZF1 (1 mg/kg, por via oral, v.o.), ou óleo de canola, e após 30 minutos, foram submetidos ao TSC. Imediatamente antes do TSC, foi realizado o teste do campo aberto (TCA) para avaliar a atividade locomotora e exploratória dos animais (WALSH e CUMMINS, 1976).

Realizou-se a análise estatística através do software GraphPad Prism 8.2.0. A distribuição dos dados foi avaliada com o teste D'Agostino-Pearson Omnibus. Utilizou-se ANOVA de duas vias seguido pelo teste *post hoc* de Bonferroni para as comparações entre os grupos experimentais. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os efeitos da administração de SeBZF1 (1 mg/kg, v.o.) em combinação com a cetamina são demonstrados na figura 2. A análise do teste ANOVA de duas vias indicou que a coadministração das doses subefetivas de SeBZF1 e cetamina apresentou interação significativa no tempo total de imobilidade [$F_{(1, 36)} = 8,399$; $p = 0,0064$] e no primeiro episódio de latência [$F_{(1, 36)} = 29,05$; $p < 0,0001$]. O teste *post hoc* revelou que a coadministração de doses subefetivas diminuiu significativamente o tempo de imobilidade ($p < 0,0001$) e também aumentou o tempo de latência ($p < 0,0001$) no TSC. Não houve diferença significativa na atividade locomotora (Tabela 1).

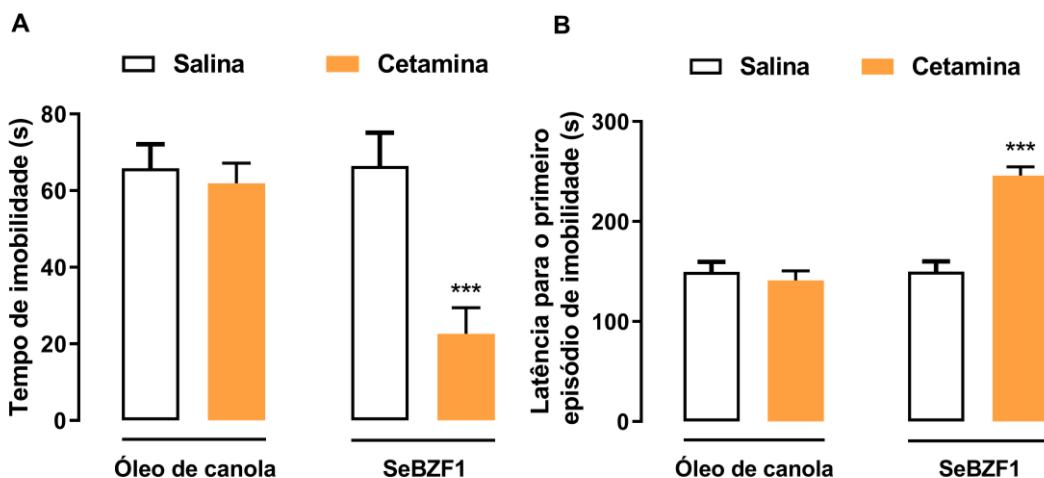


Figura 2. Efeitos da coadministração de doses subefetivas de cetamina (0,1 mg/kg, i.p., um antagonista não competitivo dos receptores NMDA) e de SeBZF1 (1 mg/kg, v.o.) em camundongos submetidos ao TSC. (2A) Tempo total de imobilidade; (2B) Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade. Valores expressos como média \pm E.P.M. ($n=10$ animais/grupo), analisados pelo teste ANOVA de duas vias seguido por Bonferroni. *** $p<0,0001$ quando comparado ao grupo controle (óleo de canola + salina).

Os resultados apresentados na figura 3 representam os efeitos do pré-tratamento com uma dose subefetiva de MK-801, um antagonista não seletivo de receptor NMDA, frente à administração de uma dose subefetiva de SeBZF1 no TST. A ANOVA de duas vias revelou a interação entre os tratamentos SeBZF1 x MK-801 no tempo total de imobilidade [$F_{(1, 36)} = 9,08$; $p = 0,0047$] e também no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade [$F_{(1, 36)} = 13,54$; $p = 0,0008$]. Os resultados do teste *post hoc* demonstraram que a interação MK-801/SeBZF1 causou a redução do tempo de imobilidade (3A) ($p < 0,001$) bem como aumentou o tempo de latência (3B) ($p < 0,05$). A atividade locomotora dos animais não foi alterada (Tabela 1).

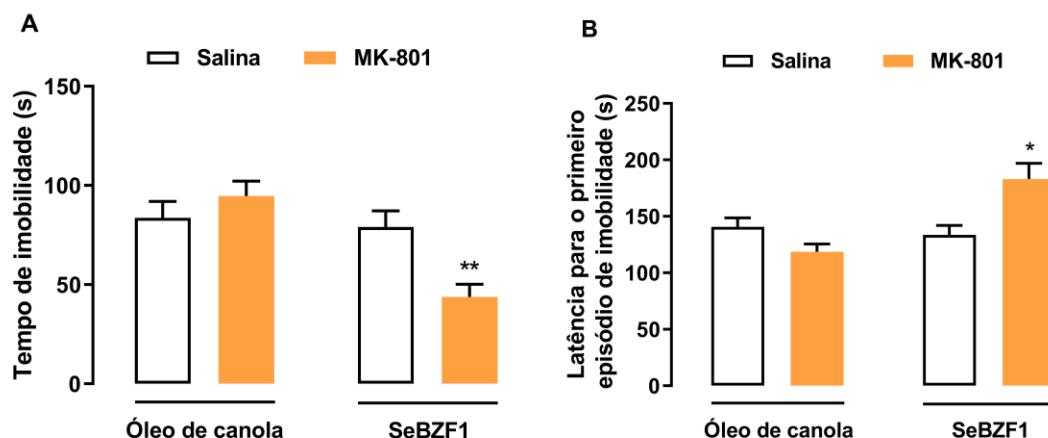


Figura 3. Efeitos da coadministração de doses subefetivas de MK-801 (0,001 mg/kg, i.p., um antagonista não seletivo dos receptores NMDA) e de SeBZF1 (1 mg/kg, v.o.) em camundongos submetidos ao TSC. (3A) Tempo total de imobilidade; (3B) Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade. Valores expressos como média \pm E.P.M. ($n=9-11$ animais/grupo), analisados pelo teste ANOVA de duas vias seguido por Bonferroni. * $p<0,05$; ** $p<0,001$ quando comparado ao grupo controle (óleo de canola + salina).

Tabela 1. Efeitos dos diferentes tratamentos no TCA.

Tratamento	Grupos	Nº de cruzamentos	Nº de levantamentos sobre as patas posteriores
Cetamina x SeBZF1	Controle	70,50 ± 3,90	20,00 ± 3,81
	Cetamina 0,1 mg/kg	76,60 ± 5,20	23,70 ± 3,48
	SeBZF1 1 mg/kg	61,30 ± 4,89	19,90 ± 3,80
	Cetamina + SeBZF1	70,80 ± 5,06	21,60 ± 3,31
MK-801 x SeBZF1	Controle	64,27 ± 6,09	44,00 ± 4,66
	MK-801 0,001 mg/kg	59,89 ± 8,99	39,67 ± 6,54
	SeBZF1 1 mg/kg	58,30 ± 7,96	28,50 ± 4,90
	MK-801 + SeBZF1	64,50 ± 7,15	41,20 ± 4,73

Teste ANOVA de duas vias.

4. CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos, pode-se inferir que o sistema glutamatérgico pode estar envolvido no mecanismo pelo qual o SeBZF1 causa sua ação do tipo antidepressiva em camundongos no TSC. Sugere-se, ainda, que a ação seja mediada pela inibição de receptores NMDA, visto que foram observados efeitos sinérgicos da coadministração de doses subefetivas de antagonistas destes receptores e de SeBZF1. Porém, são necessários testes complementares para uma melhor compreensão da interação deste composto com a via glutamatérgica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CUI, W. et al.. Crosstalk between inflammation and glutamate system in depression: signaling pathway and molecular biomarkers for ketamine's antidepressant effect. **Molecular Neurobiology**, China, v.56, p. 3484-3500, 2019.
- DUAN, L. et al.. Research on the Development of Theme Trends and Changes of Knowledge Structures of Drug Therapy Studies on Major Depressive Disorder Since the 21(st) Century: A Bibliometric Analysis. **Frontiers in Psychiatry**, v.11, p. 647, 2019.
- HASLER, G. Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression. **CNS Spectrum**, v. 25, n. 13, p. 445-447, 2020.
- KRYST, J.; KAWALEC, P.; PILC, A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 9-20, 2020.
- PCHWAT, B. et al.. An update on NMDA antagonists in depression. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v.19, n.11, p.1055-1067, 2019.
- STERU, L.; et al.. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, 85: 367-70, 1985.
- VILAS BOAS, G.R. et al.. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. **European Journal of Pharmacology**, v. 851, p. 99-121, 2019.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychological Bulletin**, 83: 482-504, 1976.