

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA 2-FENIL-1-(FENILSELANIL)INDOLIZINA EM CAMUNDONGOS

KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR¹; CLEISSON SCHLOSSER GARCIA²;
GUSTAVO D'AVILA NUNES²; ÉDER JOÃO LENARDÃO²; CRISTIANI
FOLHARINI BORTOLATTO²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING³

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Bioquímica/CCQFA – UFPEL
(Universidade Federal de Pelotas) – knayara10@hotmail.com

²Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Bioquímica/CCQFA – UFPEL
(Universidade Federal de Pelotas) e Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL),
Universidade Federal de Pelotas

³Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Bioquímica/CCQFA – UFPEL
(Universidade Federal de Pelotas) – cabruning@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde), o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma enfermidade caracterizada por sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimento de culpa, perda de apetite e até mesmo pensamentos suicidas. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofram com esse transtorno no mundo, sendo também a principal causa de incapacidade e suicídio. Apesar da alta taxa de prevalência de TDM e dos esforços para aumentar o conhecimento sobre esta doença, a mesma ainda permanece subdiagnosticada e subtratada (LECRUBIER, 2007). Evidências enfatizam a importância de uma intervenção precoce e que se utilize de medicamentos que apresentem menores tempos de resposta (KRAUS et al., 2019). Por este motivo existe uma crescente iniciativa de pesquisas em relação a novas terapias. Neste contexto, a indolizina despertou interesse. A indolizina é um isômero do núcleo indol, possuindo desta forma diversas similaridades. Por isto, existem especulações que compostos indolizínicos podem apresentar efeitos semelhantes aos que contêm o núcleo indol, que por sua vez está presente em compostos com atividade anti-inflamatória, antinociceptiva, antioxidante e neuroprotetora já conhecidos (VERMA et al, 1994; SHARMA et al., 2010; GUERRA et al., 2011) e nas estruturas do neurotransmissor serotonina e do hormônio melatonina (KAUSHIK et al., 2013). Além disso, compostos orgânicos de selênio têm apresentado diversas propriedades farmacológicas (NOGUEIRA e ROCHA, 2011), como efeito antioxidante, antinociceptivo, do tipo ansiolítico e antidepressivo (SAVEGNAGO et al., 2007; BRÜNING et al., 2011; 2015). Levando em consideração tais atividades benéficas foi sintetizada a molécula 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel), composta por um derivado de composto heterocíclico contendo selênio e um núcleo indolizina (Figura 1).

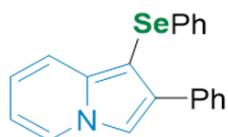


Figura 1. Estrutura do composto Sel.

Devido ao fato de que os aspectos patofisiológicos da depressão não são completamente compreendidos, e levando em consideração resultados obtidos em testes realizados anteriormente (teste de nado forçado e teste de suspensão

da cauda) que apresentaram efeito de tipo antidepressivo do Sel, além de ter em mente a teoria monoaminérgica, que defende que a deficiência dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina está relacionada à patogênese da depressão (COPPEN, 1967), o objetivo deste trabalho foi avaliar o papel do sistema serotoninérgico no efeito tipo antidepressivo demonstrado pelo composto.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos adultos, do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os mesmos foram mantidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$, em ciclo de 12h claro / 12h escuro, até o momento das análises comportamentais, com dieta constituída de ração comercial (GUABI, RS, Brasil) e água fresca *ad libitum*. Os experimentos foram realizados de acordo com os padrões do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEEA12231-2019). O teste comportamental utilizado para as análises foi o teste de suspensão da cauda (TSC) (STERU et al., 1985) comumente empregado na triagem de potenciais medicamentos antidepressivos, onde os animais são suspensos por suas caudas com fita adesiva, em uma posição que não facilite a escapada ou o ato de se segurar nas superfícies próximas. O tempo que o camundongo passa imóvel é observado, caracterizando a falta de comportamento relacionado à fuga, ou seja, quanto mais tempo o animal fica imóvel maior é o comportamento tipo depressivo. O teste de campo aberto (WALSH E CUMMINS, 1976) foi utilizado para avaliação de um possível déficit locomotor, sendo observado o número de levantamentos (caráter exploratório) e cruzamentos do animal por um período de 4 minutos. O composto foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). As demais drogas e reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA) e no comércio local.

Para a avaliação do sistema serotoninérgico no efeito do tipo antidepressivo da Sel, foram utilizados antagonistas seletivos de receptores 5-HT, sendo eles, WAY100635, que atua como antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A}, em uma dose de 0,1 mg/kg, administrado por via subcutânea, e a quetanserina, antagonista do receptor 5-HT_{2A/2C}, em uma dose de 1 mg/kg, por via intraperitoneal. As doses utilizadas foram escolhidas conforme outros trabalhos publicados (SAVEGNAGO et al., 2007; FRONZA et al., 2017; BRÜNING et al., 2011). Os antagonistas foram diluídos em solução salina e o composto em óleo de canola. Os antagonistas foram administrados 15 minutos antes do Sel, e o composto foi administrado 30 min antes do TSC por via intragástrica (i.g.), na dose de 50 mg/kg, baseando-se nos resultados da curva de tempo e dose-resposta. A fluoxetina foi utilizada como controle positivo, na dose de 10 mg/kg.

Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). As comparações entre os grupos experimentais foram realizadas pela análise de variância ANOVA de duas vias, acompanhada pelo teste post-hoc de Newman-Keuls. Valores de probabilidade menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas no software GraphPad (GraphPad, San Diego, CA, EUA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O composto Sel aumentou o tempo de latência (tempo até o primeiro episódio de imobilidade) e diminuiu o tempo de imobilidade (comportamento associado ao comportamento tipo depressivo) dos animais no TSC, caracterizando o efeito do tipo antidepressivo do composto. Quando administrado juntamente com a quetanserina, foi possível observar o bloqueio do efeito do tipo antidepressivo do

composto, o que pode ser relacionado à atuação do Sel sobre os receptores 5-HT_{2A/2C} (Figura 2A e 2B). No teste de campo aberto, não foram observadas alterações locomotoras significativas (Figura 2C e 2D).

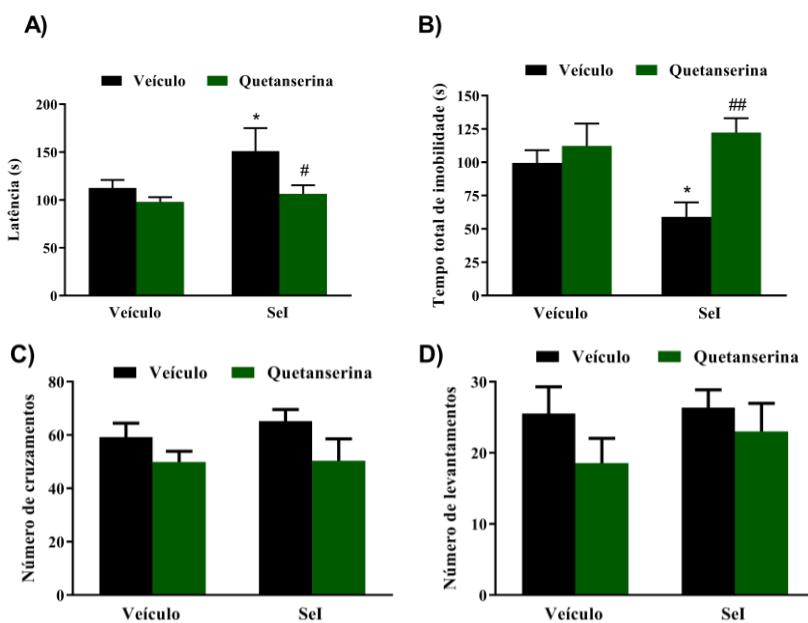


Figura 2. Efeito antidepressivo do composto Sel administrado juntamente com o antagonista quetanserina nos testes de TSC e campo aberto. Onde * $p<0,05$ quando comparado ao grupo veículo e # $p<0,05$ quando comparado ao grupo Veículo:Sel. N: 11-12 animais por grupo.

Quando realizado o TSC com o antagonista WAY100635 foi analisado que o mesmo não bloqueou a atividade do tipo antidepressiva do composto, apresentada inicialmente nos grupos Sel:Veículo, demonstrando que o receptor 5-HT_{1A} não está associado na ação do composto (Figura 3A e 3B). Não foram observadas alterações locomotoras no teste de campo aberto (Figura 3C e 3D).

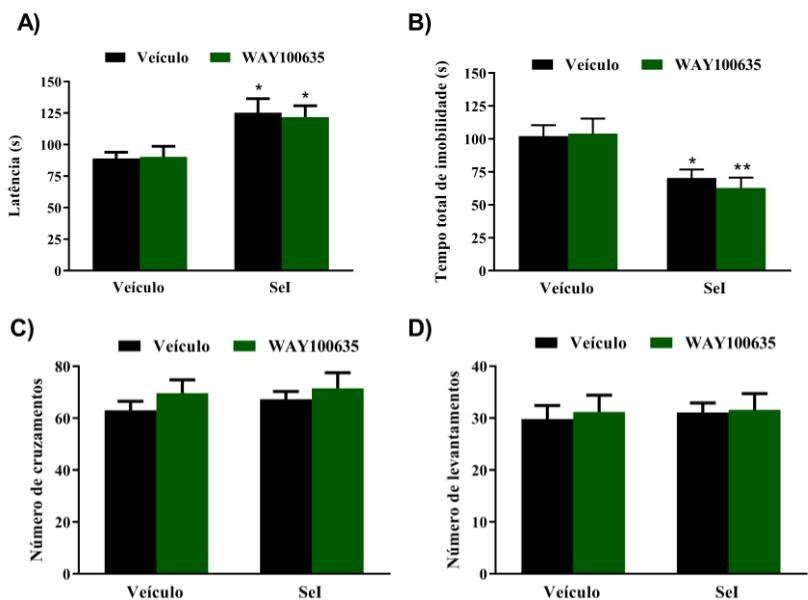


Figura 3. Efeito antidepressivo do composto Sel administrado juntamente com o antagonista WAY100635 nos testes de TSC e campo aberto. Onde * $p<0,05$ e ** $p<0,005$ quando comparado ao grupo veículo. N: 11-12 animais por grupo.

4. CONCLUSÕES

Com os testes realizados foi constatado que os receptores 5-HT_{2A/2C} podem estar intimamente relacionados com o efeito do tipo antidepressivo do composto Sel, mas o mesmo não foi observado para o receptor 5-HT_{1A}. Outros testes ainda serão realizados para análise de outra classe de receptores 5-HT, utilizando o antagonista ondansetrona (antagonista seletivo do receptor 5-HT₃). Nenhum teste demonstrou alterações diretas na atividade locomotora dos animais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRÜNING, C. A., et al., *m*-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide, a multi-target selenium compound, prevented mechanical allodynia and depressive-like behavior in a mouse comorbid pain and depression model. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 63, 35-46 (2015).
- BRÜNING, C. A. et al., Antidepressant-like effect of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in the mouse forced swimming test involves opioid and serotonergic systems. **Eur J Pharmacol**, 658, 145-149, 2011.
- COPPEN, A., 1967. The biochemistry of affective disorders. **Br J Psychiatry** 113, 1237-1264.
- FRONZA, M. G. et al. Computational and biological evidences on the serotonergic involvement of SeTACN antidepressant-like effect in mice. **Plos one**, v. 12, n. 11, p. e0187445, 2017.
- GUERRA, A.S. et al., 2011. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indole-imidazolidine derivatives. **Int. Immunopharmacol.** 11, 1816 –1822.
- KAUSHIK, N. K. et al. Biomedical importance of indoles. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6620-6662, 2013.
- KRAUS, C. et al. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 1-17, 2019.
- LECRUBIER, Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. **J. Clin. Psychiatry**, 36–41 (2007).
- NOGUEIRA, C. W., ROCHA, J. B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Arch Toxicol**, 85, 1313-1359, 2011.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Folha informativa - Depressão**. 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095. Acesso em: 02 set. 2020.
- SAVEGNAGO, L. et al., 2007. Monoaminergic agents modulate antidepressant-like effect caused by diphenyl diselenide in rats. **Prog. Neuro Psychoph. Biol. Psychiatry** 31, 1261–1269.
- SAVEGNAGO, L. et al., Antinociceptive properties of diphenyl diselenide: evidences for the mechanism of action. **Eur J Pharmacol**, 555, 129-138, 2007.
- SHARMA V. et al. (2010) Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review. **J Het Chem** 47:491–502.
- STERU, L. et al., The Tail Suspension Test - a New Method for Screening Antidepressants in Mice. **Psychopharmacology**, 85, 367-370, 1985.
- VERMA, M. et al. Antiinflammatory activity of novel indole derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 29, n. 12, p. 941-946, 1994.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482, 1976.