



## INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA 1-(FENILSELANIL)-2-(*p*-TOLIL)INDOLIZINA NO TESTE DO NADO FORÇADO EM CAMUNDONGOS

MARCIA JUCIELE DA ROCHA<sup>1</sup>; CAMILA SIMÕES PIRES<sup>1</sup>; GUSTAVO D'ÁVILA NUNES<sup>1</sup>; ÉDER JOÃO LENARDÃO<sup>2</sup>; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>1</sup>; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas – marciajr\_15@hotmail.com; cabruning@yahoo.com.br

<sup>2</sup>Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, Universidade Federal de Pelotas.

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é um distúrbio psiquiátrico prevalente e incapacitante caracterizada por humor deprimido, anedonia, disfunção cognitiva, pensamentos negativos e baixa autoestima e que afeta mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo (RANTAMÄKI; KOHTALA, 2020). A compreensão da fisiopatologia da depressão progrediu consideravelmente, mas nenhum modelo ou mecanismo isolado pode explicar todos os aspectos do distúrbio. Diferentes teorias relacionadas à patogênese da depressão são citadas na literatura, dentre elas a hipótese das monoaminas é a mais comum. Os outros mecanismos atualmente reconhecidos incluem a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA), deficiência na neurogênese, aumento da secreção de citocinas inflamatórias, níveis elevados de fator de liberação de corticotrofina e anormalidades dos sistemas de segundos mensageiros (MALHI; MANN, 2018).

Apesar do progresso inegável que foi atingido na seletividade dos efeitos e na relação risco/benefício dos antidepressivos, existem fatores limitantes, tais como, sua eficácia limitada (DAVID; GARDIER, 2016). Dessa forma, a busca por novas drogas que possam ser efetivas para o tratamento da depressão é de grande importância. Nesse sentido, compostos contendo núcleo indolizínico apresentam grande potencial em termos de efeitos biológicos com ação antiinflamatória, antibacteriana, antioxidante, melhora em transtornos de humor, entre outras propriedades farmacológicas promissoras (SHARMA; KUMAR; PATHAK, 2010).

Simultaneamente, os compostos contendo selênio têm importantes propriedades biológicas, e dada a sua importância, foram encontradas evidências promissoras que sugerem que compostos orgânicos de selênio possuem efeito antidepressivo (BESCKOW et al., 2020; BIRMAN et al., 2019). Baseado nisso, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito do tipo antidepressivo de 1-(fenilselanil)-2-(*p*-tolil)indolizina (MeSel), composto orgânico de selênio contendo o núcleo indolizina, em camundongos através do teste do nado forçado (TNF).

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1. Animais

A manipulação dos animais foi realizada de acordo com o protocolo aprovado pelo Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas, Brasil (CEEA 16057-2021). Os experimentos foram realizados com camundongos Swiss machos adultos (25-35g), sob temperatura de 22 ± 2°C, mantidos em um ciclo de 12h claro/12h escuro e com água e comida *ad libitum*.

#### 2.2. Drogas



O composto 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel) (Figura 01) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). O MeSel foi dissolvido em óleo de canola e administrado por via intragástrica (i.g.) nas doses de 1, 10 e 50 mg/kg. A fluoxetina, obtida pela Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA), foi diluída em solução salina 0,9% e injetada via intraperitoneal (i.p.) na dose de 20 mg/kg. O composto e a fluoxetina foram administrados em volume constante de 10mL/kg de peso corporal.

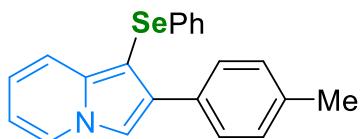


Figura 01 – Estrutura química da 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel)

### 2.3. Desenho experimental

Para avaliar a ação do tipo antidepressiva do MeSel, os camundongos foram tratados com diferentes doses do composto (1, 10 e 50 mg/kg) por via i.g., óleo de canola (controle, 10 mL/kg, i.g.) ou fluoxetina (controle positivo, 20 mg/kg, i.p.) e, após 30 minutos o TNF foi realizado conforme a metodologia de PORSOLT et al. (1977). Neste teste, os camundongos foram forçados a nadar individualmente em um recipiente cilíndrico aberto (10 cm de diâmetro x 25 cm de altura), contendo 19 cm de água a  $25 \pm 1$  °C, durante 6 min, tempo no qual foram cronometrados o tempo para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade do animal.

### 2.4. Análise estatística

Primeiramente, a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste D'Agostino e Pearson. A análise estatística para comparações entre os grupos experimentais e controle foi realizada por via unilateral (ANOVA) seguido pelo teste de Newman-Keuls para comparação *post hoc* quando apropriado. O teste t não pareado foi usado para analisar a ação da fluoxetina em relação ao controle. Os resultados experimentais foram expressos como a média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M.). Valores de probabilidade menores que 0,05 ( $p < 0,05$ ) foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando GraphPad Prism versão 8.0.2 para Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, EUA).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de modelos animais nas últimas décadas permitiu alcançar progressos na compreensão da fisiopatologia da depressão e na investigação de novos alvos terapêuticos para o tratamento deste transtorno (PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, 2019). Entre os diversos modelos animais, destaca-se o TNF em roedores considerado, pela literatura, padrão-ouro na triagem precoce de novas moléculas com efeito do tipo-antidepressivo, uma vez que foi projetado para essa finalidade (UNAL; CANBEYLI, 2019).

O tempo total de imobilidade e o tempo de latência no TNF dos animais tratados com MeSel estão demonstrados na figura 2A e B, respectivamente. A análise estatística *post hoc* evidenciou que os animais tratados com MeSel, nas doses de 1, 10 e 50 mg/kg apresentaram uma diminuição no tempo de imobilidade no TNF ( $F_{3,31} = 14,32$ ,  $p < 0,0001$ ) em comparação com o grupo controle. Além disso, como esperado, a fluoxetina (20 mg/kg) também reduziu o tempo de imobilidade no teste comportamental ( $df = 15$ ,  $t = 4,379$ ,  $p = 0,0005$ ) quando comparado ao grupo controle.

O tratamento com MeSel, na dose de 50 mg/kg ( $F_{3,31} = 4,973, p < 0,0062$ ) aumentou o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade comparado com o grupo controle, assim como a flouxitina também conseguiu diminuir esse resultado ( $df = 16, t = 5,112, p = 0,0001$ ).

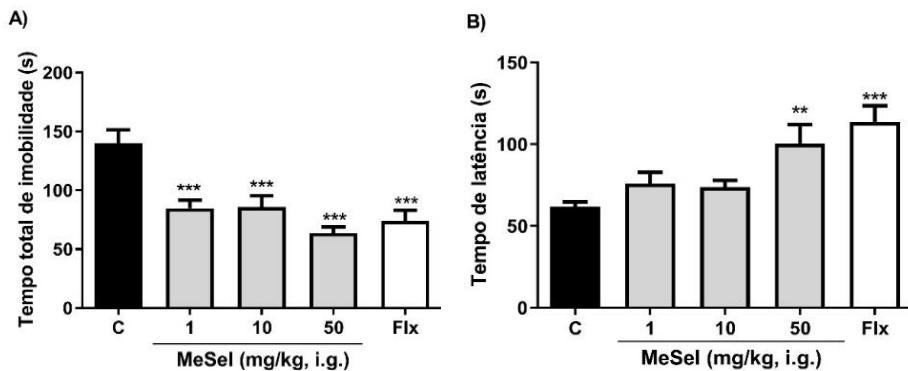


Figura 2 – Efeito do MeSel (1, 10 e 50 mg/kg) e fluoxetina (20 mg/kg) no tempo total de imobilidade (A) e tempo de latência (B) no teste do nado forçado (TNF) ( $n = 8-9$ ). (\*\*\*)  $p = 0,001$  e (\*\*)  $p = 0,0001$  quando comparado com o grupo controle. MeSel: 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina. C: controle. Flx: fluoxetina.

A ação do tipo antidepressiva do MeSel pode estar relacionada a presença de selênio em sua estrutura, visto que há diversos artigos que demonstram a ação destes compostos no tratamento de diferentes modelos de depressão (BAMPI et al., 2020; BESCKOW et al., 2020). Além disso, a indolizina, apresenta diversas propriedades farmacológicas já citadas incluindo a ação antiinflamatória, antioxidante e antiesquizofrênica (KUMAR et al., 2018; XUE et al., 2016; SHARMA; KUMAR; PATHAK, 2010). Dessa forma, o MeSel pode apresentar seu efeito do tipo-antidepressivo pela presença tanto de selênio quanto do núcleo indolizina em sua constituição.

Vale destacar que, fármacos que conseguem reverter situações de inflamação e estresse oxidativo também apresentam propriedades antidepressivas em modelos animais (SHAL et al., 2019; BRÜNING et al., 2015). Não obstante, alvos farmacêuticos para o tratamento de esquizofrenia podem envolver as vias dopaminérgicas, serotoninérgicas ou outros receptores neuropáticos que também estão envolvidos no tratamento da depressão, demonstrando que os derivados indolizínicos podem agir no tratamento de diferentes transtornos neurológicos (PEITL; ŠTEFANOVIĆ; KARLOVIĆ, 2017). Há vários mecanismos que os fármacos antidepressivos podem agir, assim, o próximo passo da pesquisa é descobrir as vias envolvidas na ação do composto MeSel no efeito tipo-antidepressivo.

#### 4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que o composto MeSel apresenta uma ação do tipo-antidepressiva no TNF em camundongos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAMPI SR.; CASARIL AM.; FRONZA MG.; DOMINGUES M. et al. The selenocompound 1-methyl-3-(phenylselanyl)-1H-indole attenuates depression-like



- behavior, oxidative stress, and neuroinflammation in streptozotocin-treated mice. **Brain Research Bulletin**, v. 161, p. 158-165, 2020.
- BESCKOW EM.; NONEMACHER NT.; GARCIA CS. et al. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 10, p. 3149-3159, 2020.
- BIRMAN PT.; SOUSA FSS.; DOMINGUES M. et al. 3-(4-Chlorophenylselanyl)-1-methyl-1H-indole promotes recovery of neuropathic pain and depressive-like behavior induced by partial constriction of the sciatic nerve in mice. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 54, p. 126-133, 2019.
- BRÜNING CA.; MARTINI F.; SOARES SM. 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**, v. 63, p. 35-46, 2015.
- DAVID DJ.; GARDIER AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. **L'Encéphale**, v. 42, n. 3, p. 255-263, 2016.
- KUMAR RS.; ANTONISAMY P.; ALMANSOUR AI. et al. Functionalized spirooxindole-indolizine hybrids: Stereoselective green synthesis and evaluation of anti-inflammatory effect involving TNF- $\alpha$  and nitrite inhibition. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 152, p. 417-723, 2018.
- MALHI GS.; MANN JJ. Depression. **Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018.
- PEITL V.; ŠTEFANOVIĆ M.; KARLOVIĆ D. Depressive symptoms in schizophrenia and dopamine and serotonin gene polymorphisms. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 77, p. 209-215, 2017.
- PLANCHEZ B.; SURGET A.; BELZUNG C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. **Journal of Neural Transmission**, v. 126, n. 11, p. 1383-1408, 2019.
- PORSOLT RD.; BERTIN A.; JALFRE M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 229, n. 2, p. 327-336, 1977.
- RANTAMÄKI T.; KOHTALA S. Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects. **Pharmacological Reviews**, v. 72, n. 2, p. 439-465, 2020.
- SHAL B.; KHAN A.; NAVEED M. et al. Effect of 25-methoxy hispidol A isolated from Poncirus trifoliata against bacteria-induced anxiety and depression by targeting neuroinflammation, oxidative stress and apoptosis in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 209-223, 2019.
- SHARMA V.; KUMAR P.; PATHAK D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 43, n. 3, p. 491-502, 2010.
- UNAL G.; CANBEYLI R. Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. **Behavioural Brain Research**, v. 372: 112047, 2019.
- XUE Y.; TANG J.; MA X. et al. Synthesis and biological activities of indolizine derivatives as alpha-7 nAChR agonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 115, p. 94-108, 2016.