

A CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO NA AÇÃO DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DA 1-(FENILSELANIL)-2-(P-TOLIL)INDOLIZINA EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO TESTE DO NADO FORÇADO

GUSTAVO D'AVILA NUNES¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹; MARCELO HEINEMANN PRESA¹; CAMILA SIMÕES PIRES¹; ÉDER JOÃO LENARDÃO²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – gustavodnunes@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), Universidade Federal de Pelotas.

1. INTRODUÇÃO

Estimativas divulgadas pela Organização Mundial da Saúde apontam que aproximadamente 5% dos adultos são acometidos pela depressão no mundo (WHO, 2021). O transtorno depressivo maior (TDM) é caracterizado como um distúrbio psiquiátrico crônico e multifatorial, associado a manifestação de sintomas afetivos, cognitivos e psicomotores, que podem resultar em prejuízos no funcionamento social e ocupacional (BESCKOW *et al.*, 2020; BOYKO *et al.*, 2019).

No entanto, mesmo com a existência de dados alarmantes relacionados à incidência de depressão, os seus aspectos fisiopatológicos ainda não foram elucidados em sua totalidade. Sendo assim, a teoria monoaminérgica costuma ser a hipótese neurobiológica mais aceita para fundamentar o aparecimento dos sintomas característicos do distúrbio, relacionando-os com a deficiência de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e norepinefrina (COPPEN, 1967). Por esse motivo, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina são fármacos frequentemente prescritos para o tratamento do TDM, embora existam limitações nesse tipo de abordagem, como a ocorrência de efeitos adversos e o início lento para ação clínica (MURPHY *et al.*, 2020).

Atualmente, entende-se que a problemática envolvendo as atuais terapias para a depressão implicam na necessidade pela pesquisa de novas alternativas terapêuticas. Nesse sentido, as atividades biológicas demonstradas por compostos orgânicos contendo selênio são consideradas promissoras, visto as propriedades antidepressivas já relatadas, bem como potenciais antioxidantes, antinociceptivos e neuroprotetores (NOGUEIRA *et al.*, 2021). Ademais, a importância farmacológica das indolizinas também tem sido estudada, evidenciando-as como possíveis agentes anti-inflamatórios, antimicrobianos e antitumorais (DAWOOD E ABBAS, 2020).

Por isso, o objetivo do trabalho foi buscar compreender o papel do sistema serotoninérgico no efeito do tipo antidepressivo apresentado pela 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel), através da interação com os receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₄, que podem contribuir para a obtenção de um tratamento mais apropriado para a depressão.

2. METODOLOGIA

2.1. Droga

A MeSel (Fig. 1) foi sintetizada pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, pertencente à UFPEL, e dissolvida em óleo de canola na dose de 50 mg/kg, a fim de facilitar a administração pela via intragástrica (i.g.) nos animais. A dose adotada já havia demonstrado efeito do tipo antidepressivo em outros estudos efetuados

pelo Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (ROCHA *et al*, 2021). Para investigar a contribuição do sistema serotoninérgico nas propriedades do composto, utilizaram-se antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C} (cetanserina, 1 mg/kg) e 5-HT₄ (GR113808, 0,1 mg/kg), diluídos respectivamente em solução salina (0,9%) ou em uma suspensão contendo carboximetilcelulose (0,5%) e tween 80 (0,1%).

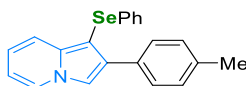


Figura 1. Estrutura da 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel).

2.2. Animais

A realização das análises comportamentais foi viabilizada através do uso de camundongos Swiss machos adultos (25 - 30g) provenientes do Biotério Central da UFPel, previamente mantidos em caixas sob condições padronizadas. Todos os procedimentos aplicados foram conduzidos em conformidade com os parâmetros estabelecidos pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPel (CEUA – 16057-2021).

2.3. Procedimento Experimental

Os camundongos foram previamente separados em 4 grupos distintos para cada antagonista a ser administrado. Dessa forma, receberam um pré-tratamento, pela via intraperitoneal (i.p.), com cetanserina (1 mg/kg), GR113808 (0,1 mg/kg) ou seus respectivos veículos. Após 15 minutos da administração da cetanserina ou 30 minutos da administração do GR113808 os animais foram tratados com a MeSel (50 mg/kg, i.g.) ou óleo de canola (10 mL/kg, i.g.), sendo posteriormente submetidos ao teste do nado forçado (TNF) 30 minutos depois do tratamento. O teste do campo aberto (TCA) foi realizado antecedendo em 4 minutos o TNF, a fim de verificar a existência de alterações locomotoras e exploratórias através do número de cruzamentos e elevações dos camundongos nos quadrantes do aparato, conforme a metodologia descrita por Walsh e Cummins (1976). No TNF, executado de acordo com Porsolt *et al* (1977), a latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade foram registrados para cada animal exposto ao teste durante 6 minutos.

2.4. Análise Estatística

A normalidade dos resultados obtidos foi avaliada através do teste D'Agostino e Pearson. Para possibilitar a comparação entre os grupos experimentais, utilizou-se ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Newman-Keuls. Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M.), considerando valores de $p < 0,05$ estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, conforme indicado pela Fig. 2A e 2B, a MeSel apresentou efeito do tipo antidepressivo no grupo tratado, visto que houve um aumento na latência para o primeiro episódio de imobilidade e uma diminuição do tempo total de imobilidade. No entanto, o pré-tratamento com cetanserina foi capaz de bloquear a atividade do composto, levando em consideração que a latência para o primeiro episódio de imobilidade ($F_{(1, 39)} = 5.399$, $p = 0.0254$) foi reduzida, assim como o tempo total de imobilidade ($F_{(1, 39)} = 11.92$, $p = 0.0014$) dos animais submetidos ao TNF foi aumentado. Com isso, pode-se presumir que os receptores 5-HT_{2A/2C} demonstram ter um envolvimento na ação tipo antidepressiva apresentada pela selenoindolizina.

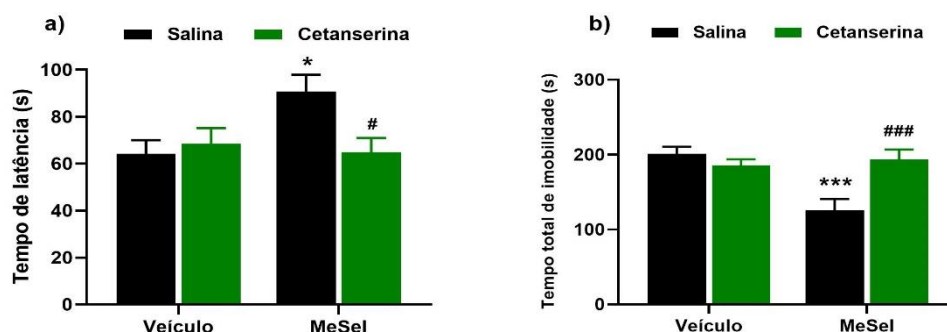


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com cetanserina (1 mg/kg, i.p.) na ação tipo antidepressiva de MeSel (50 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TNF. N = 7-9 animais/grupo. (*) $p < 0,05$ e (***) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle; (#) $p < 0,05$ e (###) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo MeSel.

De forma geral, compreende-se que os receptores 5-HT₂ são encontrados em diferentes áreas do cérebro e a sua ativação parece desempenhar um importante papel no efeito de antidepressivos (CRYAN E LUCKI, 2000). Alguns estudos já demonstraram que as propriedades tipo antidepressivas de outros compostos orgânicos contendo selênio, incluindo outras selenoindolizinas, também foram prevenidas por antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_{2A/2C}, corroborando com os resultados obtidos experimentalmente com a MeSel (BESCKOW *et al.*, 2020; GALL *et al.*, 2020; GARCIA *et al.*, 2022).

Além disso, os dados evidenciados na Fig. 3A e 3B também fortalecem a hipótese da contribuição do sistema serotoninérgico nas propriedades biológicas da MeSel, já que a administração de GR113808, um antagonista do receptor 5-HT₄, também resultou em um bloqueio da atividade do tipo antidepressiva da selenoindolizina substituída estudada, levando em consideração a diminuição na latência para o primeiro episódio de imobilidade ($F_{(1, 27)} = 8.412$, $p = 0.0073$) e o aumento no tempo de imobilidade ($F_{(1, 27)} = 7.173$, $p = 0.0124$) dos animais durante o TNF, quando comparados ao grupo MeSel *per se*.

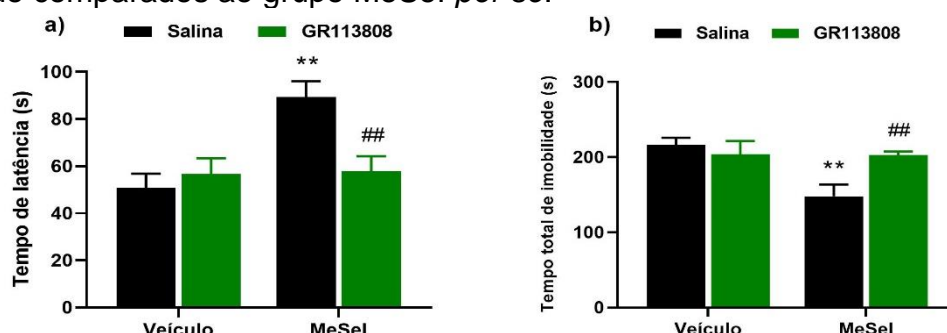


Figura 3. Efeito do pré-tratamento com GR113808 (0,1 mg/kg, i.p.) na ação do tipo antidepressiva de MeSel (50 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TNF. N = 7-9 animais/grupo. (**) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle; (##) $p < 0,001$ quando comparado com o grupo MeSel.

Os receptores 5-HT₄, distribuídos em regiões estriadas e límbicas vinculadas ao humor e cognição, são considerados alvos interessantes, quando ativados, para tratamento da depressão. Sabe-se que, indiretamente, a sua modulação pode contribuir na liberação de neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, que são frequentemente associados à fisiopatologia do TDM (MURPHY *et al.*, 2020).

Ainda, é importante mencionar que as administrações realizadas não ocasionaram modificações locomotoras ou exploratórias nos animais submetidos ao

TCA, tendo em vista que não foram detectadas diferenças significativas no número de cruzamentos e elevações entre os grupos (dados não mostrados). Sendo assim, os resultados encontrados destacam o papel do sistema serotoninérgico no efeito tipo antidepressivo característico da MeSel.

4. CONCLUSÕES

Os dados obtidos experimentalmente demonstraram que o efeito do tipo antidepressivo apresentado pela 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel) é dependente da modulação dos receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₄. Com isso, foi possível compreender o potencial farmacológico do composto de forma mais específica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BESCKOW, E. M. *et al.* Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology** (Berl), Alemanha, v. 237, n. 10, p. 3149-3159, 2020.
- BOYKO, M. *et al.* The effect of depressive-like behavior and antidepressant therapy on social behavior and hierarchy in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 370, p. 111953, 2019.
- COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v. 113, n. 504, p. 1237–1264, 1967.
- CRYAN, J. F.; LUCKI, I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine(2C) receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 295, n. 3, p. 1120-1126, 2000.
- DAWOOD, K. M.; ABBAS, A. A. Inhibitory activities of indolizine derivatives: a patent review. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, v. 30, n. 9, p. 695-714, 2020.
- GALL, J. I. *et al.* Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, v. 102, n. 109956, 2020.
- GARCIA, C. S. *et al.* Antidepressant-Like Effect of a Selenoindolizine in Mice: in vivo and in silico evidence for the involvement of the serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors. **Acs Chemical Neuroscience**, v. 13, n. 12, p. 1746-1755, 2022.
- MURPHY, S. *et al.* Translating the promise of 5HT₄ receptor agonists for the treatment of depression. **Psychological Medicine**, v. 51, n. 7, p. 1111-1120, 2020.
- NOGUEIRA, C. W. *et al.* Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives Of Toxicology**, v. 95, n. 4, p. 1179-1226, 2021.
- PORSOLT RD.; BERTIN A.; JALFRE M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 229, n. 2, p. 327-336, 1977.
- ROCHA, M. J. *et al.* Investigação do efeito do tipo antidepressivo da 1- (fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina no teste do nado forçado em camundongos. In: **XXIV ENPÓS – ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**, Pelotas, 2021, Anais... Pelotas: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, 2021.
- WALSH, R.N.; CUMMINS R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, p. 482-504, 1976.
- WHO. Depression. 13 set. 2021. Acessado em 12 ago. 2022. Online. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.