

## EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO 2-FENIL-3(FENILSELANIL)BENZOFURANO EM UM MODELO DE INDUÇÃO DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO EM CAMUNDONGOS

TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH<sup>1</sup>; MARIANA PARRON PAIM<sup>2</sup>; NATALIA GONÇALVES TAVARES<sup>3</sup>; DIEGO ALVES<sup>4</sup>; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING<sup>5</sup>; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – taisteixeira.r@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – maa\_paim@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – natalia10.g.tavares@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – dsalves@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – cabruning@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – cbortolatto@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O transtorno de depressão maior (TDM) é uma condição que engloba uma diversidade de sintomas, impactando aspectos cognitivos, emocionais e fisiológicos. Aqueles que enfrentam esse transtorno podem vivenciar variações prejudiciais em diversas funções essenciais, como o estado de ânimo, o pensamento, a atividade psicomotora e o padrão de sono (BEUREL et al. 2020).

A fisiopatologia da depressão, devido a sua complexidade, ainda não está totalmente compreendida. No entanto, evidências sugerem que desequilíbrios nos neurotransmissores, diminuição da neurogênese e plasticidade neural, inflamação e estresse desempenham papéis importantes nesse processo (DUAN et al, 2020).

O sistema imunológico desempenha um papel crucial na produção de citocinas, que tem importância na regulação das respostas inflamatórias e imunológicas. Essas citocinas também atuam como ponte entre o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino. A evidência de que moléculas imunes podem afetar as respostas comportamentais suscitou investigações sobre a conexão entre citocinas e transtornos depressivos (VAN EEDEN et al, 2020).

Dada a presença de efeitos secundários e desafios terapêuticos associados aos antidepressivos atualmente em uso, torna-se imprescindível a busca por novos medicamentos que sejam seguros e eficazes. Assim, o composto 2-fenil-3-(fenilselano)benzofurano (SeBZF1) (Figura 1) demonstra propriedades do tipo antidepressivas em camundongos machos e fêmeas, com seu efeito mediado por diferentes receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos. Adicionalmente, o SeBZF1 não revela efeitos prejudiciais nos parâmetros renais e hepáticos avaliados (RECH et al, 2021). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 no modelo de depressão induzido por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos.

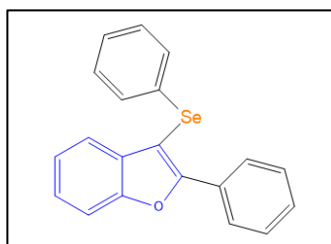


Figura 1. Representação da estrutura química do SeBZF1.

## 2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos Swiss machos adultos pesando entre 25-35g (9-11 animais/grupo), provenientes do Biotério Central da UFPel, com aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPel (046112/2022).

O SeBZF1 foi sintetizado e caracterizado por um método já descrito (BLÖDORN et al. 2022) no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen), na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). O composto foi administrado por via oral (v.o.) na dose de 50 mg/kg, sendo diluído em óleo de canola. O LPS de *Escherichia coli* (sorotipo 0127:B8) foi administrado por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 0,83 mg/kg e diluído em solução salina. A fluoxetina (20 mg/kg, i.p.) foi utilizada como controle positivo, diluída em solução salina. Todas as drogas foram administradas em um volume fixo de 10 ml/kg de peso corporal.

Para a realização do protocolo, os camundongos foram primeiramente tratados com o composto SeBZF1 (50 mg/kg, v.o.) ou veículo do composto ou fluoxetina (20 mg/kg, i.p.). Após 30 minutos, os animais receberam o LPS (0,83 mg/kg, i.p.) ou seu veículo. Vinte e quatro horas após a administração do LPS, os animais passaram por testes comportamentais. Os testes comportamentais utilizados foram o Teste do Campo Aberto (TCA) e o Teste do Nado Forçado (TNF). O TNF foi utilizado para avaliar os comportamentos de nado ou imobilidade passiva ao longo do tempo (CASTAGNE et al. 2011). O período de imobilidade nessa situação foi registrado durante os últimos 6 minutos de teste. Imediatamente antes do TNF, os animais foram submetidos ao TCA durante o período de 5 minutos (WALSH; CUMMINS, 1976).

Após os testes comportamentais, os animais foram anestesiados por inalação de isoflurano para coleta de sangue por punção cardíaca seguida de eutanásia e coleta de estruturas cerebrais. A fim de avaliar os níveis de óxido nítrico de forma indireta no plasma, através dos níveis de nitrato e nitrito ( $\text{NO}_x$ ), o plasma foi homogeneizado e centrifugado. O sobrenadante foi utilizado para as análises. A determinação do teor de  $\text{NO}_x$  foi realizada utilizando reação de Griess com adaptação. Os níveis de  $\text{NO}_x$  foram expressos em nmol de  $\text{NO}_x$ /ml de plasma (STUEHR E NATHAN, 1989).

A análise estatística foi realizada através do *software* GraphPad Prism versão 8.2.0, sendo realizado o teste de D'Agostino Pearson Omnibus para testar a normalidade dos resultados. Os dados obtidos foram analisados através de análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido do teste *post hoc* de Newman-Keuls ou teste *t*. Os resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$  e expressos como média erro padrão da média (E.P.M.).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstrados na Figura 2 revelam que o tratamento agudo com SeBZF1 (50 mg/kg, v.o.) tem efeitos preventivos sobre o comportamento depressivo induzido pelo LPS em camundongos machos quando submetidos ao TNF. Os resultados indicam uma alteração nos parâmetros de latência para o primeiro episódio de imobilidade [ $F_{(4,45)}=16,19$ ;  $p < 0,0001$ ] (Figura 2A) e também para a imobilidade [ $F_{(4,45)}=57,88$ ;  $p < 0,0001$ ] (Figura 2B). A análise *post hoc* revelou que o grupo LPS apresentou um tempo total de imobilidade significativamente maior do que o grupo controle ( $p < 0,01$ ). Além disso, é possível observar que a administração do composto reverteu a diminuição do tempo de latência bem como

o aumento no tempo de imobilidade induzido pelo LPS ( $p<0,001$ ) no TNF em comparação com o grupo LPS. A administração de fluoxetina também demonstrou efeito do tipo antidepressivo, conforme esperado, aumentando o tempo de latência e reduzindo o tempo de imobilidade no TNF ( $p<0,001$ ).

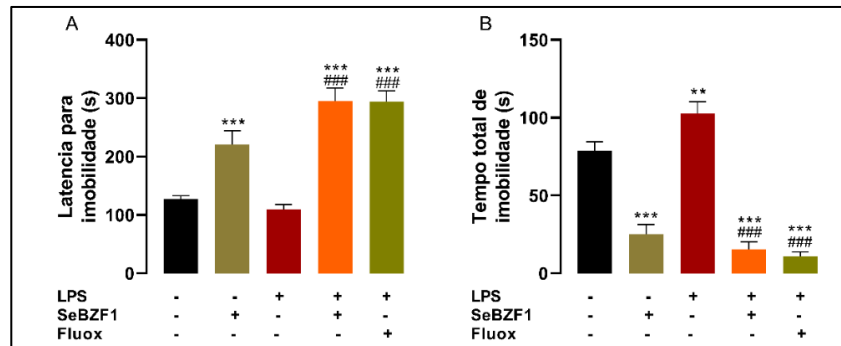


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com SeBZF1 (50 mg/kg, v.o.) e fluoxetina (20 mg/kg, i.p.) no comportamento do tipo depressivo induzido por LPS no TNF em camundongos machos. Os dados são expressos como média  $\pm$  E.P.M. \*\* $p<0,01$  e \*\*\* $p<0,001$  quando há diferença significativa em comparação com o grupo controle (veículo). ### $p<0,001$  quando comparado ao grupo LPS (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls,  $n = 9-11$ /grupo).

O LPS, um agente inflamatório, desempenha um papel na indução de mudanças comportamentais semelhantes às observadas em modelos animais de depressão. Nossos resultados são consistentes com estudos anteriores que empregaram esse modelo e também obtiveram resultados promissores (ALI et al, 2020; VAN EEDEN et al, 2020). O LPS induziu um comportamento do tipo depressivo nos animais, enquanto o composto SeBZF1 demonstrou efeito do tipo antidepressivo, aumentando o tempo para o primeiro episódio de imobilidade e reduzindo a imobilidade no TNF. Os tratamentos não afetaram a atividade locomotora [ $F_{(4,45)}=1,833$ ;  $p=0,1391$ ] e nem o comportamento exploratório [ $F_{(4,45)}=0,2339$ ;  $p=0,9178$ ] dos animais (dados não mostrados). Esses resultados sugerem que não ocorreram efeitos indesejados, como hiperlocomção ou outras modificações durante os tratamentos realizados neste protocolo.

O óxido nítrico é um agente inflamatório, estando seus níveis aumentados na neuroinflamação induzida por LPS. Na Figura 3, são demonstrados os resultados referentes a dosagem de  $NO_x$ . A análise ANOVA de uma via revelou diferença entre os grupos experimentais [ $F_{(4,35)}=2,725$ ;  $p=0,0448$ ]. A análise *post hoc* revelou que o composto SeBZF1 foi capaz de reverter o aumento dos níveis de  $NO_x$  quando comparado ao grupo LPS ( $p<0,05$ ). Além disso, um teste *t* indicou um aumento dos níveis de  $NO_x$  no grupo que recebeu apenas o LPS, quando comparado ao grupo controle ( $p<0,05$ ).

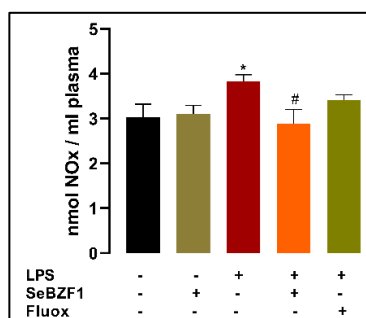


Figura 3. Efeito do tratamento de SeBZF1 nos níveis plasmáticos de nitrito/nitrato. Os valores são expressos como média  $\pm$  E.P.M. (n=8-9 animais/grupo). \* $p<0,05$  em comparação com o grupo controle e # $p<0,05$  em comparação do grupo LPS. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls ou teste  $t$  não pareado foi utilizado para comparação entre os grupos.

#### 4. CONCLUSÕES

Através do modelo de indução de comportamento do tipo depressivo pelo LPS, foi observado que o composto SeBZF1 exerceu um efeito protetor significativo, demonstrando seu potencial como uma possível intervenção terapêutica no tratamento da depressão associada à inflamação. Os testes comportamentais realizados revelaram uma melhora nos sintomas associados ao estado depressivo. Além disso, os níveis de óxido nítrico dosados de forma indireta, foram diminuídos quando os animais foram administrados com o composto, comprovando seu efeito relacionado à inflamação.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, T., S. U., et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. **Journal of Pineal Research**, 69(2): e12667, 2020.
- BEUREL, E., M. et al. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, 107(2): 234-256, 2020.
- BLÖDORN, G. B. et al. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanyl-benzo [b] chalcogenophenes. **Chemistry European**, 40: e202200775, 2022.
- CASTAGNE, V., et al. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. **Current protocols in neuroscience Chapter**, 8: Unit 8 10A, 2011.
- DUAN, E 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**, 11: 647, 2020.
- RECH, T. S. T et al. 2-Phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran elicits acute antidepressant-like action in male Swiss mice mediated by modulation of the dopaminergic system and reveals therapeutic efficacy in both sexes. **Psychopharmacology**, 238(10):3013-3024, 2021.
- STUEHR, D. J. e NATHAN, C. F. Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. **Journal of Experimental Medicine**, 169(5): 1543-1555, 1989.
- VAN Eeden, W.A. et al. Basal and LPS-stimulated inflammatory markers and the course of individual symptoms of depression. **Translational Psychiatry**, 10, 235, 2020.
- WALSH, R. N. e CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychological Bulletin**, 83(3): 482-504, 1976.