

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO BENZOATO DE 3-[(4-FLUORFENIL)SELENIL]PROP-2-IN-1-ILA EM CAMUNDONGOS

NARRYMAN PINTO ZUGE¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²; MARCELO HEINEMANN PRESA²; NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ³; BENHUR GODOI³; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²

^{1,2} Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

³ Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) – Universidade Federal da Fronteira Sul

1. INTRODUÇÃO

O sistema serotoninérgico tem papel essencial na modulação de diversas funções, incluindo humor, apetite, ansiedade, processamento de recompensas, cognição, memória, atenção, ritmos circadianos, além de estar relacionado a fatores de crescimento neuronal, que promovem neurogênese e neuroplasticidade (Pourhamzeh *et al.*, 2022). Uma desregulação na neurotransmissão serotoninérgica está associada a transtornos de humor como a depressão e uma redução nos níveis de serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um fator de risco para o desenvolvimento do Transtorno Depressivo Maior (Cui *et al.*, 2024).

Atualmente, 280 milhões no mundo são afetadas pela depressão, tornando esse transtorno multifatorial e complexo uma das maiores causas de incapacitação a nível mundial, o que acarreta prejuízos a nível social e econômico (WHO, 2022). Sua sintomatologia heterogênea é caracterizada por humor deprimido, anedonia, sentimento de culpa excessiva, perda de energia e, em alguns casos, ideações suicidas recorrentes. Apesar da etiologia e da fisiopatologia desse transtorno não serem bem esclarecidas, uma deficiência na disponibilidade de monoaminas, entre elas a serotonina, na fenda sináptica é proposta como causa para ocorrência do transtorno pela Hipótese Monoaminérgica e a modulação do sistema serotoninérgico é um alvo para tratamento dos sintomas depressivos (Jiang *et al.*, 2022).

Entre os antidepressivos disponíveis atualmente, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são a primeira linha de escolha para tratamento da depressão. Através do bloqueio do transportador de serotonina (SERT) ou da interação com receptores serotoninérgicos, os ISRS reduzem os sintomas depressivos (Lochmann; Richardson, 2019). Contudo, as opções de medicamentos existentes têm um lento início de ação, levando de 2 a 8 semanas para apresentar efeito terapêutico e efeitos adversos que prejudicam a adesão ao tratamento (Villas Boas *et al.*, 2019). Dessa forma, novas alternativas farmacológicas são procuradas para o manejo da depressão.

Nesse sentido, compostos orgânicos contendo selênio se mostram candidatos promissores devido a gama de propriedades farmacológicas que eles apresentam, incluindo efeitos antidepressivos por modulação do sistema serotoninérgico (Birmann *et al.*, 2023). Além disso, o núcleo benzoato aparece em compostos conservantes e flavorizantes utilizados na indústria que também apresentaram efeito antidepressivo por modulação do sistema glutamatérgico (Walczak-Nowicka; Herbet, 2022). Selenobenzoatos sintetizados recentemente apresentaram um efeito inibitório na enzima monoamina oxidase (ZUGE *et al.*, 2023a), responsável pela metabolização da serotonina, e efeito do tipo antidepressivo do benzoato de

3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila (FSeB) em camundongos no Teste de Suspensão pela Cauda (TSC) (Zuge *et al.*, 2023b). Portanto, com a finalidade de elucidar um dos mecanismos de ação do FSeB, o objetivo desse trabalho é avaliar se o efeito do tipo antidepressivo desse selenobenzoato ocorre por meio da modulação do sistema serotoninérgico.

2. METODOLOGIA

O composto FSeB (Figura 1) foi sintetizado pelo Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), situada em Cerro Largo, RS, Brasil e dissolvido em óleo de canola na dose 1 mg/kg para administração via intragástrica (i.g.). Os antagonistas administrados via intraperitoneal (i.p.) utilizados foram o WAY100635 (0,1 mg/kg), antagonista do receptor 5-HT_{1A}, a cetanserina (1 mg/kg), antagonista do receptor 5-HT_{2A/2C} e a ondansetrona (1 mg/kg), antagonista do receptor 5-HT₃, solubilizados em salina, e o antagonista do receptor 5-HT₄ GR113808 (0,1mg/kg), solubilizado em salina, CMC (0.5%) e tween 80 (0.1%).

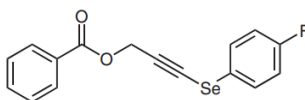


Figura 1 –Benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila (FSeB).

Para a condução do protocolo experimental, foram selecionados camundongos Swiss machos, pesando entre 25 e 30 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram alojados em caixas com acesso livre à água e à comida, sob condições de temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e em um ciclo de iluminação de 12 horas claro/12 horas escuro. Todos os experimentos foram realizados em conformidade com as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais da UFPEL (CEUA 23110.010439/2023-01).

Para realização do protocolo referente a cada antagonista, os animais foram divididos em quatro grupos (n=7-10 por grupo). O primeiro grupo recebeu apenas o veículo dos tratamentos, o segundo óleo de canola e antagonista, o terceiro o FSeB e o veículo do antagonista e o último o FSeB e o antagonista, sendo o grupo interação. Inicialmente os animais receberam pré-tratamento com o antagonista serotoninérgico ou o seu veículo correspondente, 15 minutos antes do tratamento com FSeB ou óleo de canola, com exceção do GR113808, que tem tempo de ação de 30 minutos. Após 30 minutos do tratamento com o composto ou óleo foi realizado o TSC, imediatamente após o Teste de Campo Aberto.

O Teste de Campo Aberto (TCA) foi realizado conforme descrito por Walsh e Cummins (1976). Esse teste tem o objetivo de avaliar possíveis alterações na capacidade locomotora e exploratória dos animais devido aos tratamentos administrados. Os camundongos foram colocados individualmente em uma caixa dividida em nove quadrantes e observados por 4 minutos, durante os quais foram registrados os cruzamentos entre os quadrantes e as elevações sobre as patas traseiras.

O TSC foi utilizado para avaliar o comportamento tipo depressivo relacionado ao desespero nos animais de acordo com o método estabelecido por Steru e colaboradores (1985). Em um aparato de madeira, o camundongo foi suspenso a 50 cm de altura, preso pela cauda com fita adesiva e visualmente isolado. Durante 6 minutos, foram registrados a latência até o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade.

Para a realização da análise estatística, a normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de D'agostino e Pearson. Utilizou-se ANOVA de duas vias para realizar as comparações entre os grupos, seguido pelo teste de *post-hoc* de Newman-Keuls. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo e os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TSC é um teste comportamental de desespero, em que o animal, colocado em uma situação aversiva, inicialmente tenta fugir. Conforme percebe que a situação é inescapável, o camundongo tende a ficar imóvel. Quanto mais rápido isso ocorre, e quanto maior o tempo de imobilidade total, maior é o comportamento do tipo depressivo (Steru *et al.*, 1985).

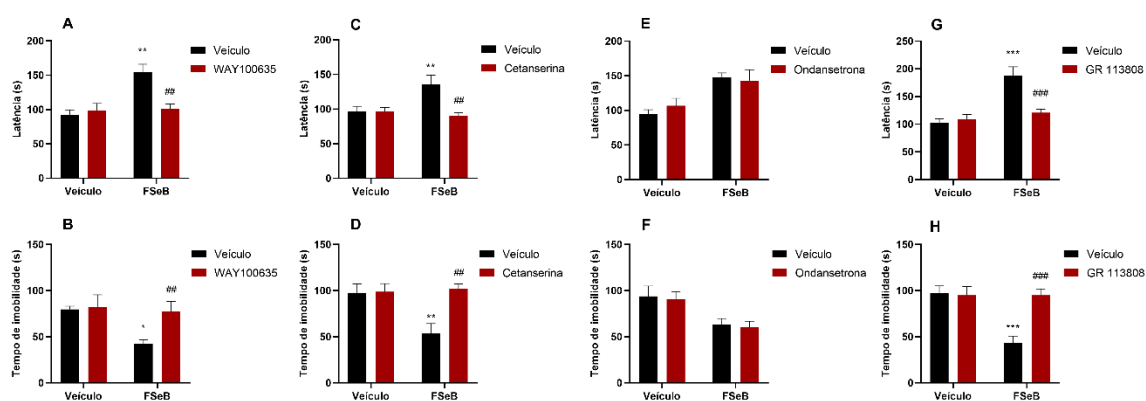


Figura 2 - Efeito do pré-tratamento com WAY100635 (0,1 mg/kg, i.p.) (A e B), Cetanserina (1 mg/kg, i.p.) (C e D), ondansetrona (1 mg/kg, i.p.) (E e F) e GR113808 (0,1 mg/kg, i.p.) (G e H) no efeito do tipo antidepressivo do FSeB (1 mg/kg, i.g.) em camundongos no TSC. (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$ e (***) $p < 0,001$ comparado com o grupo veículo; (#) $p < 0,05$, (##) $p < 0,01$ e (###) $p < 0,001$ comparado com o grupo FSeB.

Nesse sentido, os resultados da Figura 2 indicam um aumento na latência para o primeiro episódio de imobilidade e uma redução no tempo de imobilidade nos animais do grupo FSeB em comparação ao grupo veículo, evidenciando um efeito do tipo antidepressivo do composto. Esse efeito é bloqueado pelo pré-tratamento com os antagonistas dos receptores 5-HT_{1A}, WAY100635, 5-HT_{2A/2C}, Cetanserina e 5-HT₄, GR113808, evidenciado pela significativa redução da latência e aumento da imobilidade no grupo interação em comparação ao grupo FSeB para tempos próximos aos do grupo veículo. Esse dado indica que o efeito antidepressivo do composto está relacionado a modulação desses receptores serotoninérgicos. Enquanto isso, não foi observada interação entre o pré-tratamento com ondansetrona, um antagonista 5-HT₃ e o efeito do tipo antidepressivo do FSeB, apontando que o composto não atua através desse receptor.

O protocolo experimental permitiu determinar que o FSeB modula os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₄. Os agonistas do receptor 5-HT_{1A} apresentam ter atividade antidepressiva, assim como os do receptor 5-HT₄, que por meio da modulação da plasticidade sináptica potencializam o efeito de antidepressivos, melhorando o tempo de início da ação e reduzindo sintomas cognitivos sobre os quais outros medicamentos atuais não são eficazes. Enquanto

isso, receptores dos subtipos 5-HT_{2A/2C} estão relacionados a regulação do humor e seus antagonistas exercem atividades antidepressivas (Yamali *et al.*, 2024).

Ademais, não houve diferenças significativas entre os grupos no TCA, tanto no número de cruzamentos entre os quadrantes quanto nas elevações sobre as patas traseiras, descartando o viés do aumento ou redução da imobilidade ser dado em razão da alteração da atividade locomotora dos animais pelo tratamento (resultados não mostrados).

4. CONCLUSÕES

Em vista dos resultados obtidos, o efeito do tipo antidepressivo do FSeB é modulado pela interação com os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₄. A fim de elucidar o mecanismo da ação antidepressiva, é necessário investigar outros mecanismos pelos quais atua esse composto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRMANN, P. T., *et al.* Neuropharmacology of Organoselenium Compounds in Mental Disorders and Degenerative Diseases. **Curr Med Chem.** v. 30, n. 21, p. 2357-2395, 2023.
- CUI, L., *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. **Signal Transduct Target Ther.** v. 9, n. 1, p. 30, 2024.
- JIANG, Y., *et al.* Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. **Pharmaceuticals (Basel).** v. 15, n. 10, p. 1203, 2022.
- LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handb Exp Pharmacol.** v. 250, p. 135-144, 2019.
- POURHAMZEH, M., *et al.* The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. **Cell Mol Neurobiol.** v. 42, n. 6, p. 1671-1692, 2022.
- STERU, L., *et al.* The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology.** v. 85, p. 367-370, 1985.
- VILLAS 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.
- WALCZAK-NOWICKA, Ł. J.; HERBET, M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. **Nutrients.** v. 14, n. 7, p. 1497, 2022.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: a critical review. **Psychological Bulletin.** v. 83, p. 482-504, 1976.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World mental health report: transforming mental health for all. 1. ed. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 16 jun. WHO 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acesso em: 30 ago. 2024.
- YAMALI, C., *et al.* Pharmaceutical Studies on Piperazine-Based Compounds Targeting Serotonin Receptors and Serotonin Reuptake Transporters. **Mini Rev Med Chem.** Epub ahead of print, 2024.
- ZUGE, N. P., *et al.* Efeito inibitório de selenobenzoatos na atividade da enzima monoamino oxidase cerebral de camundongos. In: VII CONGRESSO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA, Pelotas, 2023, Anais... Pelotas: 9ª semana integrada UFPEl, 2023. v. 1, p. 1-4. (a)
- ZUGE, N. P., *et al.* Efeito do tipo antidepressivo do benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila no teste de suspensão pela cauda em camundongos. In: XXXII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, Pelotas, 2023, Anais... Pelotas: 9ª semana integrada UFPEl, 2023. v. 1, p. 1-4. (b)