

TRATAMENTO CRÔNICO COM A BENZAMIDA N-(3-(FENILSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA REDUZ O FENÓTIPO DEPRESSIVO INDUZIDO POR NEUROINFLAMAÇÃO EM CAMUNDONGOS

EVELYN MIANES BESCKOW¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²; ALINE SILVEIRA GONÇALVES³; BENHUR GODOI⁴; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁵; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁶.

^{1,2,3,5,6}Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – Universidade Federal de Pelotas – evy591@gmail.com; marciajr725@gmail.com; nutrialinesilgon@gmail.com; cbortolatto@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

⁴Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos – Universidade Federal da Fronteira Sul – benhur.godoi@uffs.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

A benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB), um composto orgânico contendo selênio, tem demonstrado efeitos terapêuticos do tipo antidepressivos em camundongos machos e fêmeas. Esses efeitos estão associados à modulação do sistema serotoninérgico, envolvendo os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃, bem como à participação dos receptores dopaminérgicos D₁, D₂ e D₃, sugerindo uma ação plural sobre vias neurotransmissoras relacionadas ao comportamento depressivo (BESCKOW *et al.*, 2020; BESCKOW *et al.*, 2024).

Além disso, estudos pré-clínicos ainda não publicados indicam que à administração aguda de SePB é capaz de atenuar a neuroinflamação em camundongos machos, reforçando seu potencial como composto com ação antidepressiva e sugerindo um possível mecanismo de ação relacionado à modulação da neuroinflamação (KÖHLER-FORSBERG *et al.*, 2019).

Estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes com depressão sejam resistentes aos antidepressivos disponíveis, enquanto uma parte significativa descontinua o tratamento devido aos efeitos adversos (MCINTYRE *et al.*, 2023). Esse cenário evidencia a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas, mais eficazes e com melhor perfil de tolerabilidade.

Na busca por novos mecanismos de ação com potencial antidepressivo, a neuroinflamação tem sido associada à fisiopatologia da depressão. Estudos clínicos relatam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com depressão (THIPAKORN *et al.*, 2022), e indicam que fármacos com propriedades anti-inflamatórias podem reduzir significativamente os sintomas associados a este transtorno (LEWIS *et al.*, 2018).

Neste contexto, o tratamento agudo com SePB já demonstrou efeito anti-inflamatório associado a capacidade de atenuar o fenótipo depressivo em camundongos. Diante desses resultados, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito do tipo antidepressivo da SePB após administração crônica. Para isso, será utilizado um modelo de depressão induzida por LPS (lipopolissacarídeo) em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Composto: A SePB (Fig. 1) foi sintetizada no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Campus Cerro Largo. Foi diluída em óleo de canola para administração intragástrica (i.g.) na dose de 1 mg/kg. O LPS (*E. coli*, L-3129,

sorotipo 0127:B8) foi adquirido da Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, EUA), diluído em solução salina 0,9% e administrado intraperitonealmente (i.p.) na dose de 0,83 mg/kg (O'CONNOR *et al.*, 2009). A fluoxetina foi utilizada para validar os testes comportamentais (10 mg/kg, i.g.) (LIU *et al.*, 2020).

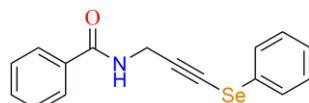


Figura 1. Estrutura química da benzamida N-(3-(fenilselenenil)prop-2-en-1-ílica (SePB).

2.2 Animais: Os testes comportamentais foram realizados em camundongos machos (28 dias) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEUA 017406/2024-65). Os grupos de animais foram acondicionados em caixas separadas, sob temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e mantidos em um ciclo de 12h claro/12h escuro. A dieta foi constituída de ração comercial (GUABI, RS, Brasil) e água fresca ad libitum.

2.3 Procedimentos experimentais: Para investigar um possível efeito protetor do tratamento crônico com SePB frente à indução de comportamento do tipo depressivo em camundongos. Os animais foram submetidos a um pré-tratamento diário, por via intragástrica (i.g.), durante 21 dias consecutivos, com SePB (1 mg/kg), óleo de canola (10 mL/kg, controle) ou fluoxetina (10 mg/kg, controle positivo). No 21º dia, após 30 minutos da administração do tratamento, os animais receberam LPS (0,83 mg/kg, i.p.) (O'CONNOR *et al.*, 2009) para indução de neuroinflamação, ou solução salina (10 mL/kg, i.p.). Vinte e quatro horas após a última administração de LPS ou salina, os camundongos foram submetidos a avaliações comportamentais. Foram aplicados o teste da borrifagem de sacarose (TBS) (LIU *et al.*, 2018) e o teste de suspensão pela cauda (TSC), para avaliar o comportamento tipo depressivo (Steru *et al.*, 1985). Adicionalmente, foi realizado o teste do campo aberto (TCA), conforme descrito por Walsh e Cummins (1976), a fim de verificar possíveis efeitos adversos dos tratamentos sobre a atividade locomotora e o bem-estar geral dos animais.

2.4. Análise estatística: A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'agostino. Os dados experimentais foram demonstrados como média \pm erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A latência para autolimpeza no TBS e a latência para imobilidade no TSC (Figuras 1A e 2A, respectivamente) aumentaram significativamente no grupo que recebeu apenas LPS (grupo V), indicando um comportamento do tipo depressivo. Por outro lado, os grupos tratados com SePB + LPS e FLX + LPS apresentaram redução em ambos os parâmetros, sugerindo um efeito tipo antidepressivo associado ao tratamento crônico com SePB [$F(4, 39) = 35,25; p < 0,0001$]; [$F(4, 39) = 18,86; p < 0,0001$].

Além disso, conforme demonstrado nas figuras 1B e 2B, o grupo V apresentou uma redução significativa no tempo total de autolimpeza (TBS) e um aumento no tempo total de imobilidade (TSC), em comparação ao grupo controle, evidenciando um comportamento do tipo depressivo.

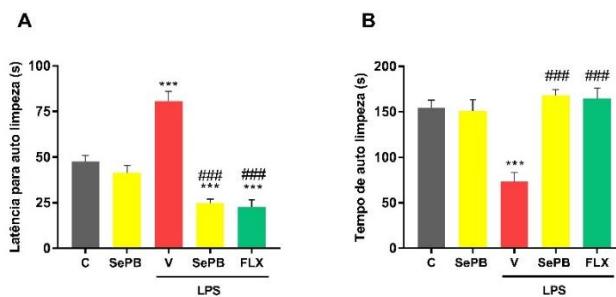


Figura 2. Efeito do tratamento crônico com a SePB no comportamento do tipo depressivo induzido por LPS em camundongos no TBS. (A) Latência para autolimpeza e (B) tempo total de autolimpeza. Valores expressos em média \pm E.P.M ($n = 8-9$ animais por grupo). (*** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo controle. (### $p < 0,001$ quando comparado com o grupo LPS+veículo.

Em contraste, os grupos tratados com SePB + LPS e FLX + LPS mostraram proteção contra essas alterações comportamentais, indicando que a administração crônica de SePB foi eficaz na prevenção dos efeitos induzidos pelo LPS [$F(4, 39) = 13,91$; $p < 0,0001$; $F(4, 39) = 13,40$; $p < 0,0001$].

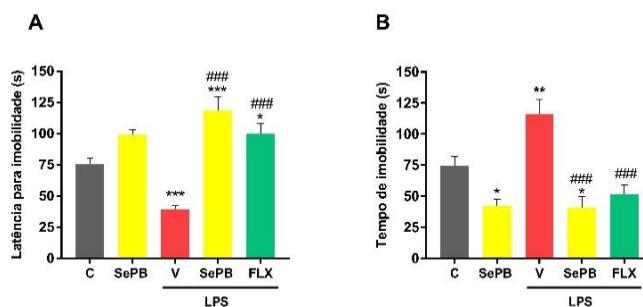


Figura 3. Efeito do tratamento crônico com a SePB no comportamento do tipo depressivo induzido por LPS em camundongos no TSC. (A) Latência para imobilidade e (B) tempo total de imobilidade. Valores expressos em média \pm E.P.M ($n = 8$ animais por grupo). (*) $p < 0,05$ e (*** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo controle. (### $p < 0,001$ quando comparado com o grupo LPS+veículo.

No TCA, não houve diferenças significativas entre os grupos no número de cruzamentos [$F(4, 45) = 1,14$; $p = 0,3492$] (Figura 4A) nem no número de levantamentos [$F(4, 45) = 0,649$; $p = 0,630$] (Figura 4B), indicando que o tratamento não comprometeu a locomoção e a exploração espontânea dos camundongos.

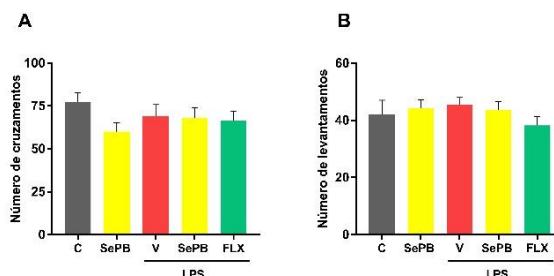


Figura 4. Efeito do tratamento crônico com a SePB no TCA. (A) Número de cruzamentos e (B) número de levantamentos. Valores expressos em média \pm E.P.M ($n = 10$ animais por grupo).

Os resultados deste estudo reforçam a hipótese de que a neuroinflamação tem um papel central na depressão. O LPS ativa vias inflamatórias e induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que estão associadas à disfunção sináptica e à redução de neurotransmissores envolvidos na regulação do humor, contribuindo para o surgimento de sintomas depressivos (SKRZYPCZAK-WIERCIOCH et al., 2022).

4. CONCLUSÕES

Utilizando um modelo de depressão induzida por LPS, demonstrou-se que o tratamento com SePB por 21 dias protegeu os camundongos do comportamento do tipo depressivo, sem afetar sua capacidade exploratória e locomotora. Esses resultados indicam o potencial da SePB para o desenvolvimento de novas terapias antidepressivas, possivelmente relacionadas à redução da neuroinflamação. Contudo, são necessários estudos adicionais, como avaliações de toxicidade crônica, para confirmar a segurança e a tolerabilidade do tratamento prolongado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMULLA, A. F. et al. The Tryptophan Catabolite or Kynurenone Pathway in a Major Depressive Episode with Melancholia, Psychotic Features and Suicidal Behaviors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cells**, v. 11, n. 19, p. 3112, 2 out. 2022.
- BESCKOW, E. M. et al. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology (Berl)**, Alemanha, 2020.
- BESCKOW, E. M. et al. Dopaminergic Modulation and Computational ADMET Insights for the Antidepressant-like Effect of N-(3-(Phenylselanyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide. **ACS Chem Neurosci**, v. 15, n. 9, p. 1904-1914, 2024.
- KAPPELMANN, N. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 335–343, 1 fev. 2018.
- KÖHLER-FORSBERG, O. et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 139, n. 5, p. 404–419, 28 mar. 2019.
- LIU, M. et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. **Nature Protocols**, v. 13, n. 7, p. 1686–1698, 2018.
- MCINTYRE, R. S. et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 394–412, 15 set. 2023.
- O'CONNOR, J. C. et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. **Molecular Psychiatry**, Reino Unido, v.14, n. 5, p. 511–522, 2009.
- WALSH, R. N. et al. The Open-Field Test: a critical review. **Psychol. Bull.**, Estados Unidos, v.83, n. 3, p. 482-504, 1976.
- SKRZYPCZAK-WIERCIOCH, A.; SAŁAT, K. Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5481, 1 jan. 2022.