



3-(4-CLOROFENILSELANIL)-1-METIL-1H-INDOL REVERTE O DÉFICIT COGNITIVO EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO MODELO DE PRIVAÇÃO DO SONO

AIRTON SINOTT¹; ANA PAULA PESARICO²; PALOMA BIRMANN³, CAROLINE
SIGNORINI GOMES⁴, EDER JOÃO LENARDÃO⁵, LUCIELLI SAVEGNAGO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – antsinott@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – anappesarico@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – paloma_birmann@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – carosigomes@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – lucellisavegnago@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O 3-(4-clorofenilselanil)-1-metil-1H-indol (CMI) é um composto orgânico de selênio que possui diversos efeitos farmacológicos, como o efeito do tipo antidepressivo em diferentes modelos animais, ansiolítico e anticâncer (BIRMANN, 2018; CASARIL, 2019; CASARIL, 2020). Entre seus efeitos, porém, não foram caracterizadas suas propriedades em reverter o déficit cognitivo após períodos de privação do sono.

A privação do sono está muito presente na vida de estudantes, trabalhadores e idosos, e especialmente agora, com a pandemia da SARS-CoV-2, onde se foi reportado que muitas pessoas vêm desenvolvendo insônia devido ao constante estado de alerta na pandemia (GIALLONARDO, 2020). A irregularidade no ciclo circadiano afeta a fisiologia, sinapses e ativa o sistema nervoso simpático, o que aumenta a quantidade de cortisol (corticosterona em camundongos) liberado pela glândula adrenal (WRIGHT, 2015).

O cortisol é o hormônio do estresse liberado pela ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) em situações de estresse, como a privação do sono em um organismo. Grandes quantidades de cortisol são responsáveis por acelerar o metabolismo e tem um importante papel no declínio da memória (WOLKOWITZ, 2009). O cortisol estimula a amígdala e essa por sua vez diminui a atividade do córtex pré-frontal, que é responsável pela atenção, memória e cognição, para priorizar instintos de sobrevivência (KUSZTOR, 2019).

A cognição é a chave para a autonomia do indivíduo, uma vez que ela coordena as escolhas, a memória e está relacionada à adaptação do indivíduo em um ambiente (JACKSON, 2013). A curto prazo, o declínio cognitivo possui a perda dessas funções, e ao longo prazo pode até causar dependência de um indivíduo a outro, como é encontrado em outras doenças neurológicas que apresentam demência, como Alzheimer (OUANES, 2019).

Com os dados acima descritos e sabendo que a privação do sono está se tornando um problema ainda mais emergente nos dias atuais, o que pode aumentar o déficit cognitivo da população, o objetivo deste trabalho foi descrever as

propriedades do CMI em reverter o déficit cognitivo em camundongos submetidos a privação do sono.

2. METODOLOGIA

O composto CMI foi preparado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas, como descrito por VIEIRA et al. (2017) e a fluoxetina foi obtida por meio comercial. Para realização do teste comportamental, o CMI foi dissolvido em óleo de canola, e administrada pela via intragástrica (i.g) na dose de 1 mg/kg enquanto a fluoxetina foi dissolvida em salina e administrada pela via i.g na dose de 10 mg/kg.

O estudo utilizou camundongos Swiss machos de 4 a 6 semanas. Durante o processo, os animais tiveram livre acesso a água e a comida e estavam no ciclo de 12h de claro/escuro e mantidos em uma temperatura de 22 ± 2 °C. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEAF/UFPEL 38156-2019).

Neste trabalho, o protocolo utilizado (Fig.1) constitui na exposição a privação do sono aguda por 24h em camundongos, seguidos do tratamento com CMI e posteriormente do teste comportamental e do ensaio bioquímico. A privação do sono foi realizada nas caixas disponibilizadas pelo próprio biotério da UFPEL e cheias com água até 4 cm acima da base. Os camundongos ficavam em cima de 3 plataformas distribuídas pelas caixas para não entrarem em contato com a água. Quando os camundongos dormem, eles entram na fase do movimento rápido dos olhos (REM) do sono onde ocorre o relaxamento da musculatura e assim eles caem na água, onde então acordam e voltam a subir nas plataformas (MISRANI *et al.*, 2019)

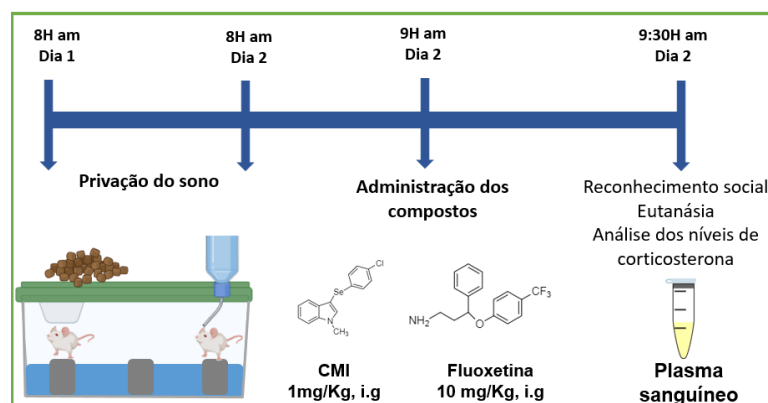


Figura 1. Protocolo utilizado para avaliar o déficit cognitivo.

Após as 24h de privação do sono, os camundongos foram retirados da privação do sono e foi realizada a administração dos veículos (óleo de canola + salina), CMI (1mg/kg) e fluoxetina (10mg/Kg) e 30 minutos após foi realizado o teste comportamental. Para avaliar a atividade do CMI em reverter o déficit cognitivo, foi utilizado o teste do reconhecimento social (KOGAN, 2000), no qual os camundongos entram em contato com outro camundongo por um período de 5 minutos e após 1h e 30min foi avaliado o seu tempo de interação durante cinco minutos com o mesmo e

calculado o índice de reconhecimento, o maior índice/tempo de interação significa déficit cognitivo. Após o teste comportamental, os camundongos foram eutanasiados e a coleta do sangue dos camundongos foi realizado e em seguida separado o plasma por centrifugação. O teste bioquímico realizado com o plasma foi a análise dos níveis plasmáticos de corticosterona (ZENKER, 1959).

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média e considerados significativos quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas pela análise de variância de uma via seguida pelo teste de post hoc Tukey através do software GraphPad Prism 7.0.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a privação do sono aguda de 24h foi observado que os camundongos apresentaram déficit cognitivo, tendo redução da memória de curto prazo quando comparadas com o grupo controle no teste do reconhecimento social (Fig. 2). O tratamento com CMI foi eficaz em reverter a redução da memória e o déficit cognitivo, diminuindo o tempo de interação social. A fluoxetina é um antidepressivo, e seu uso não foi efetivo em reverter o déficit cognitivo nesse modelo.

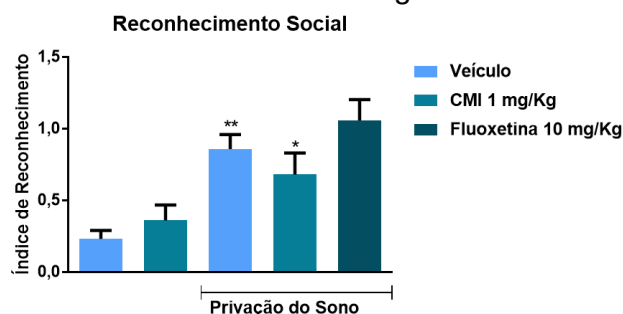


Figura 2. Efeito do CMI e fluoxetina (1 e 10 mg/Kg, respectivamente, administrados pela via intragástrica) no teste do reconhecimento social em camundongos submetidos a privação do sono. Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média. (n = 7) * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ quando comparados com o controle. (one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey).

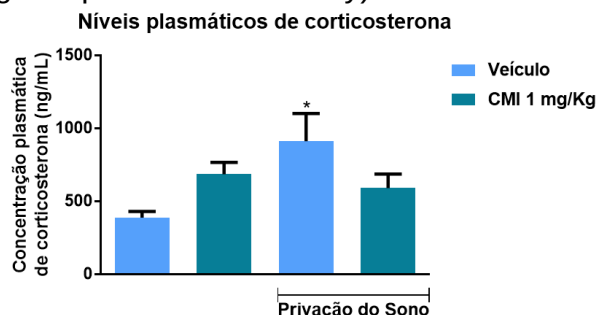


Figura 3. Efeito do CMI (1mg/Kg) nos níveis plasmáticos de corticosterona dos camundongos controles ou submetidos a privação do sono. Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média. (n = 5) * $p < 0,05$ quando comparados com o controle. (one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey).

Os camundongos submetidos a privação do sono tiveram um aumento dos níveis de corticosterona quando comparados ao grupo controle (Fig. 3). Embora não

houve significância estatística com o tratamento com CMI para reduzir os níveis de corticosterona, existe uma tendência da diminuição. Cabe ressaltar que devido a pandemia, o resultado ainda não está fechado e há necessidade de repetir os testes com novos camundongos para ter um $n = 7$ animais por grupo para confirmar o envolvimento dos níveis de corticosterona no efeito do CMI frente ao reconhecimento social.

Com a tendência da diminuição dos níveis de corticosterona e aumento do reconhecimento social, sugere-se que a amígdala não está mais sendo super ativada e não está acontecendo a inibição do córtex pré-frontal, diminuindo assim o declínio cognitivo após o tratamento com CMI dos camundongos que passaram pela privação do sono aguda de 24h.

4. CONCLUSÕES

O tratamento com CMI reverteu o déficit cognitivo em camundongos submetidos a privação do sono, possivelmente através da diminuição dos níveis plasmáticos de corticosterona tendo assim um aumento da memória de curto prazo, caracterizando mais uma propriedade desse composto após a exposição a privação do sono. Estudos futuros são necessários para melhor avaliar genes e proteínas expressas ou inibidas pelo tratamento com CMI no modelo da privação do sono.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRMANN, P. *et al.* 3-(4-Chlorophenylselanyl)-1-methyl-1H-indole, a new selenium compound elicits an antinociceptive and anti-inflammatory effect in mice. **Eur J Pharmacol**, Maio 2018.
- CASARIL, A. M. *et al.* The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selanyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway. **Psychopharmacology (Berl)**, Oct 2019.
- CASARIL, A. M. *et al.* The antioxidant and immunomodulatory compound 3-[(4-chlorophenyl)selanyl]-1-methyl-1H-indole attenuates depression-like behavior and cognitive impairment developed in a mouse model of breast tumor. **Brain Behav Immun**, Fev 2020.
- GIALLONARDO, V. *et al.* The Impact of Quarantine and Physical Distancing Following COVID-19 on Mental Health: Study Protocol of a Multicentric Italian Population Trial. **Front Psychiatry**, 2020.
- JACKSON, M. L. *et al.* Deconstructing and reconstructing cognitive performance in sleep deprivation. **Sleep Med Rev**, 17, n. 3, p. 215-225, Jun 2013.
- KUSZTOR, A.; RAUD, L.; JUEL, B. E.; NILSEN, A. S. *et al.* Sleep deprivation differentially affects subcomponents of cognitive control. **Sleep**, 42, n. 4, Apr 1 2019.
- MISRANI, A.; TABASSUM, S.; CHEN, X.; TAN, S. Y. *et al.* Differential effects of citalopram on sleep-deprivation-induced depressive-like behavior and memory impairments in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 88, p. 102-111, Jan 10 2019.
- OUANES, S.; POPP, J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. **Front Aging Neurosci**, 11, p. 43, 2019.
- WOLKOWITZ, O. M.; BURKE, H.; EPEL, E. S.; REUS, V. I. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. **Ann N Y Acad Sci**, 1179, p. 19-40, Oct 2009.
- WRIGHT, K. P. *et al.* Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. **Brain Behav Immun**, 47, p. 24-34, Jul 2015.
- VIEIRA, B. M. *et al.* Ultrasound-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 3- Selanyl-1 H -indole and 3-Selanylimidazo[1,2- a]pyridine Derivatives. **Asian Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 1635–1646, 2017.
- Zenker, N., and Bernstein, D. E. (1958). The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. **J. Biol. Chem.** 231, 695–701.