



PROBIC/FAPERGS

Avaliação da neuroproteção das proantocianidinas da semente de uva sobre a disfunção mitocondrial induzida por diferentes classes de fármacos antidepressivos Dep-like

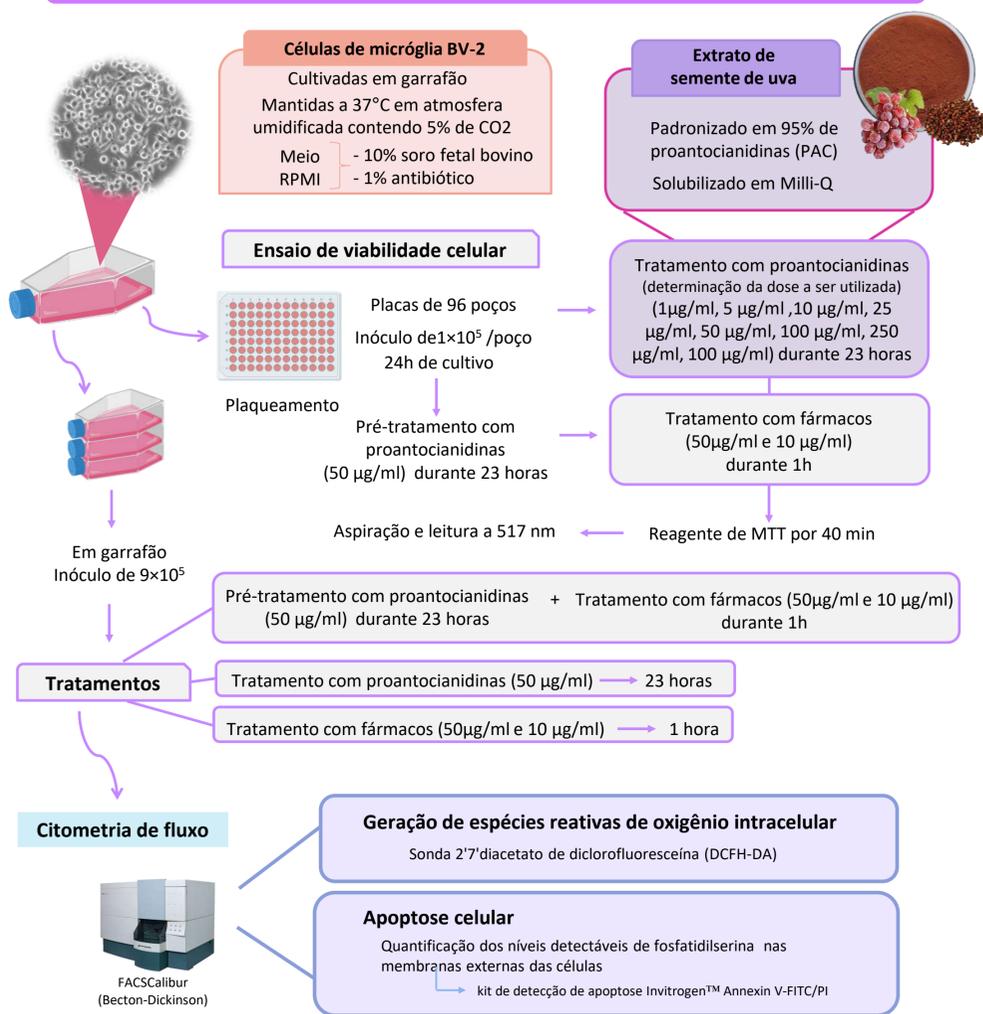
Laura Ferrazzi Finger, Marina Rigotti, Fernando Joel Scariot, Cátia dos Santos Branco



INTRODUÇÃO / OBJETIVO

A depressão é uma doença de fisiopatologia multifatorial e quadro clínico complexo caracterizada por alterações comportamentais e bioquímicas, como alterações na função mitocondrial. Já existem evidências de alteração da função mitocondrial associadas também ao uso de fármacos antidepressivos utilizados no seu tratamento, fato esse demonstrado, inclusive, em trabalhos prévios de nosso grupo de pesquisa. Compostos fenólicos são descritos em literatura como reguladores da função mitocondrial e, dentre eles, pode-se citar as proantocianidinas (PAC), presentes na semente da uva. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o papel das PAC em células glias BV-2 tratadas com os antidepressivos Bupropiona, Imipramina, Paroxetina, Trazodona e Venlafaxina na viabilidade celular, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e regulação da apoptose.

MATERIAL E MÉTODOS

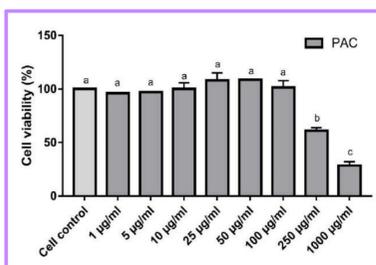


Análise estatística

SPSS, versão 21.0 para Windows (Illinois, EUA) e os testes de Kolmogorov-Smirnov, post hoc de Tukey e Kruskal-Wallis. A significância estatística foi avaliada usando a ANOVA;

Resultados considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

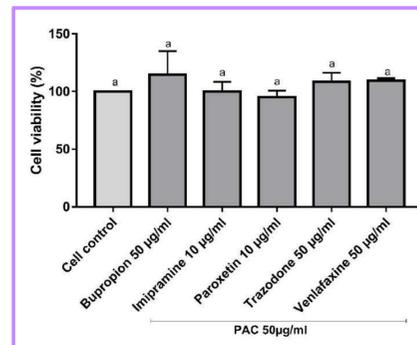
RESULTADOS



Na figura 1 está demonstrado o tratamento com diferentes doses de PAC. Apenas as concentrações de 250 µg/ml e 1000 µg/ml de PAC reduziram a viabilidade celular. Então, com base nos resultados e em estudo prévio do grupo, a concentração escolhida para os tratamentos seguintes com fármacos antidepressivos foi de 50 µg/ml.

Figura 1. Efeito do tratamento com diferentes concentrações de proantocianidinas na viabilidade de células BV-2 tratadas por 23 horas. PAC= proantocianidinas.

RESULTADOS



Conforme descrito na figura 2, quando as células foram submetidas a um tratamento prévio com as PAC por 23h, seguida pelo tratamento com fármacos antidepressivos por 1h, não houve alteração na viabilidade celular.

Figura 2. Efeito do pré-tratamento com PAC 50 µg/ml por 23 horas seguido do tratamento com drogas antidepressivas por 1 hora na viabilidade de células BV-2. PAC= proantocianidinas.

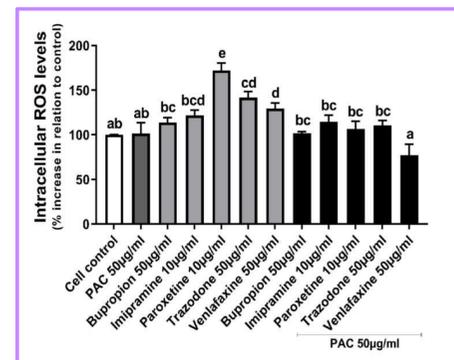


Figura 3. Níveis intracelulares de ROS células BV-2 tratadas com PAC 50 µg/ml por 23 horas seguido do tratamento com drogas antidepressivas por 1 hora. PAC= proantocianidinas; ROS= espécies reativas de oxigênio.

Todos os fármacos ocasionaram o aumento nos níveis de ROS, principalmente a Paroxetina, Venlafaxina e Trazodona (Figura 3). Quando as células foram submetidas apenas ao tratamento com as PAC ou a um pré-tratamento com as PAC seguido dos tratamentos com os fármacos, não ocorreu um aumento na produção de ROS.

Para o ensaio de apoptose celular (Figura 4), os tratamentos com os fármacos e PAC, ou somente PAC, não demonstraram alteração nos níveis de apoptose celular em relação ao controle.

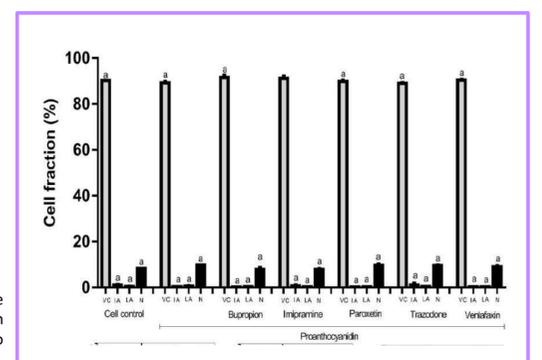


Figura 4. Células viáveis, apoptose inicial, apoptose tardia e necrose de células BV-2 tratadas com proantocianidinas 50 µg/ml por 23 horas seguido do tratamento com drogas antidepressivas por 1 hora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados demonstram ação protetora das PAC frente à produção de espécies reativas de oxigênio e de apoptose celular associadas aos fármacos antidepressivos. Compreender os efeitos das drogas antidepressivas é importante para o entendimento dos efeitos adversos em tratamentos à longo prazo e considerar abordagens complementares ao tratamento da depressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(6):610-8. doi: 10.2174/1570159X14666160229114755. PMID: 26923778; PMCID: PMC4981740.7

Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J Immunol Methods*. 1986 May 22;89(2):271-7. doi: 10.1016/0022-1759(86)90368-6. PMID: 3486233.

Frozza, C. O. da S., Santos, D. A., Rufatto, L. C., Minetto, L., Scariot, F. J., Echeverrigaray, S., Pich, C. T., Moura, S., Padilha, F. F., Borsuk, S., Savegnago, L., Collares, T., Seixas, F. K., Dellagostin, O., Roesch-Ely, M., & Henriques, J. A. P. (2017). Antitumor activity of Brazilian red propolis fractions against Hep-2 cancer cell line. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 91, 951-963.

Glombik K, Budziszewska B, Basta-Kaim A. Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression. *Mitochondrion*, Volume 58, 2021, Pages 169-178, ISSN 1567-7249.

Spinazzi M, Casarin A, Pertegato V, Salviati L, Angelini C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. *Nat Protoc*. 2012 May 31;7(6):1235-46. doi: 10.1038/nprot.2012.058. PMID: 22653162.

World Health Organization, Depression - A Global Public Health Concern. https://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf. Acesso em 298 de abril de 2023.

APOIO

