



Efecto del tratamiento crónico con crisina en conductas de ansiedad, motricidad y sedación: comparación con diazepam

Effect of Chrysin Chronic Treatment on Anxiety, Motor and Sedative Behavior: Comparison with Diazepam

Luz María Nicio-Antonio¹, Gabriel Guillén-Ruiz², Jonathan Cueto-Escobedo³, León Jesús Germán-Ponciano⁴, Ana Karen Limón-Vázquez¹, Juan Francisco Rodríguez-Landa⁴

¹Posgrado en Neuroetología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. *
maria.nicio@outlook.com

²Programa de Investigadoras e Investigadores por México, SECIHTI, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. ³Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. ⁴Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.

Autor de correspondencia: Luz María Nicio-Antonio

Posgrado en Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México

Presentación Poster 31

ABSTRACT

Introduction: Preclinical studies have reported that flavonoid chrysin, like diazepam, exhibits anxiolytic and antidepressant-like effects by acting on the GABA_A/benzodiazepine receptor when administered acutely [1]. Chronic treatment with diazepam produces pharmacological tolerance, apparently due to the modification of subunits in the GABA_A/benzodiazepine receptor [2;3]. However, it is unknown whether chronic treatment with chrysin maintains the same effects reported when it is administered acutely, which remains to be explored [4;5].

Objective: To evaluate the GABA_A/benzodiazepine receptor activity in a pharmacological challenge with a sedative dose of diazepam in rats chronically treated with different anxiolytic doses of chrysin and diazepam.

Methods: Thirty-five male Wistar rats were assigned to 5 independent groups (n=7), vehicle group, three groups treated with chrysin (1, 2.5, and 5 mg/kg, respectively), and a group treated with an anxiolytic dose of diazepam (2 mg/kg), as a pharmacological control. The treatments were administered for 28 days. On day 28 the anxiolytic effect of the treatments was evaluated in the elevated plus maze test (5min) and locomotor activity (5min). On day 29, training on the rota-rod apparatus was started for 3 days. On day 32 the pharmacological challenge with a sedative dose of diazepam (5 mg/kg i.p.) was performed. All experimental groups received a sedative dose in order to identify the GABA_A/benzodiazepine receptor pharmacological response in the subjects chronically treated with chrysin or diazepam. They were immediately evaluated in the sedative scale (30 min) and in the rota-



rod test to determine the level of motor coordination (5min). **Results:** The treatment with the different doses of chrysin (1, 2.5 and 5 mg/kg) maintained its anxiolytic-like effect in the elevated plus maze test, without any motor alteration, which was not observed in the diazepam-treated group. After pharmacological challenge with diazepam, the animals chronically treated with chrysin (1 and 2.5 mg/kg) had motor incoordination and higher level of sedation, like observed in control group; while the animals chronically treated with diazepam in anxiolytic dose did not present alterations in motor coordination or sedation, remaining alert and showing normal ambulation. **Conclusion:** Chronic treatment with chrysin does not modify the pharmacological response of the GABA_A/benzodiazepine receptor when challenged with a sedative dose of diazepam, as occurs with the anxiolytic dose of diazepam, suggesting that chrysin could be an alternative for the long-term control of anxiety, without producing pharmacological tolerance as observed with benzodiazepines.

Key words:

Anxiolytic; chrysin; GABA_A receptor; pharmacological tolerance.

RESUMEN

Introducción: En estudios preclínicos se ha identificado que el tratamiento agudo con el flavonoide crisina, al igual que el diazepam, ejerce efectos tipo ansiolítico y antidepresivo por acciones sobre el receptor GABA_A/benzodiazepinas ^[1]. El tratamiento crónico con diazepam genera tolerancia farmacológica, aparentemente por la modificación de la respuesta farmacológica del receptor GABA_A/benzodiazepinas ^[2;3], sin embargo, se desconoce si el tratamiento crónico con crisina ejerce este mismo efecto, lo cual ha sido escasamente estudiado ^[4;5]. **Objetivo:** Evaluar la respuesta conductual regulada por el receptor GABA_A/benzodiazepinas ante el desafío farmacológico con una dosis sedante de diazepam en ratas tratadas crónicamente con diferentes dosis de crisina y diazepam. **Método:** Se incluyeron 35 ratas macho de la cepa Wistar asignadas aleatoriamente a 5 grupos independientes (n=7), un grupo vehículo, tres grupos tratados con crisina (1, 2.5 y 5 mg/kg, respectivamente) y un último grupo tratado con diazepam (2 mg/kg), como control farmacológico de actividad ansiolítica. Los tratamientos fueron administrados durante 28 días consecutivos, al final de la última administración se evaluó el efecto ansiolítico de los tratamientos en el laberinto de brazos elevados (5min) y la prueba de actividad locomotora (5min). El día 29 se inició el entrenamiento en la prueba de rota-rod durante 3 días. El día 32 se realizó el desafío farmacológico con diazepam (5 mg/kg i.p.), administrando una dosis sedante a todos los grupos con la finalidad de identificar la respuesta del receptor GABA_A/benzodiazepinas en los sujetos tratados crónicamente con crisina y diazepam. inmediatamente fueron evaluados en la escala de sedación (30 min) y en la prueba de rota-rod para determinar el grado de coordinación motora (5min). **Resultados:** El tratamiento con las diferentes dosis de crisina (1, 2.5 y 5 mg/kg) mantienen su efecto ansiolítico en la prueba de laberinto de brazos elevados, sin ninguna alteración motora, lo cual no se observó en el grupo tratado con diazepam (2 mg/kg). Ante el desafío farmacológico con la dosis sedante de diazepam (5 mg/kg), los animales



tratados crónicamente con crisina (1 y 2.5 mg/kg) tuvieron incoordinación motora y mayor sedación, semejante a la presentada en el grupo control; mientras que los animales tratados crónicamente con diazepam no presentaron alteraciones en la incoordinación motora ni en la sedación, manteniéndose alerta y mostrando una coordinación motora normal. **Conclusión:** El tratamiento crónico con crisina, no modifica la respuesta farmacológica del receptor GABA_A/benzodicepinas, ante el desafío farmacológico con una dosis sedante de diazepam, como ocurre con la dosis ansiolítica de diazepam, sugiriendo que crisina pudiera ser una alternativa para el control de la ansiedad a largo plazo, sin producir tolerancia farmacológica como se observa con las benzodicepinas.

Palabras clave:

Ansiolítico, crisina, receptor GABA_A, tolerancia farmacológica

Agradecimientos/Acknowledgements

Proyecto SIREI Reg. DGI: 266502025170 otorgado al Dr. Juan Francisco Rodríguez Landa. Becas para estudios de posgrado SECIHTI: LMN-A (1149098), AKL-V (863438).

Referencias/References

- [1] CUETO-ESCOBEDO, J., *et al.* (2020). Involvement of Gabaergic System in the Antidepressant-Like Effects of Chrysin (5,7-Dihydroxyflavone) in Ovariectomized Rats in the Forced Swim Test: Comparison with Neurosteroids. *Behavioural Brain Research* **386**: 112590. [DOI]
- [2] FILHO, C. B., *et al.* (2015). Chronic Unpredictable Mild Stress Decreases Bdnf and Ngf Levels and Na⁺,K⁺-ATPase Activity in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Mice: Antidepressant Effect of Chrysin. *Neuroscience* **289**: 367-380. [DOI]
- [3] GABRIEL, G.-R., *et al.* (2016). Oleic Acid Produces Motor Incoordination and Hypoactivity in Infant Wistar Rats through Gaba_A Receptors. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience* **4**(2): 18-25. [DOI]
- [4] RODRÍGUEZ-LANDA, J. F., *et al.* (2022). Pharmacological, Neurochemical, and Behavioral Mechanisms Underlying the Anxiolytic- and Antidepressant-Like Effects of Flavonoid Chrysin. *Molecules* **27**(11): 3551. [DOI]
- [5] ZANOLI, P., *et al.* (2000). Behavioral Characterisation of the Flavonoids Apigenin and Chrysin. *Fitoterapia* **71**: S117-S123. [DOI]