

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção



Dissertação de mestrado

**Efeito neuroterapêutico de uma quinolina funcionalizada contendo selênio em
modelo de obesidade hipotalâmica em ratos**

Karline da Costa Rodrigues

Pelotas, 2020

Karline da Costa Rodrigues

**Efeito neuroterapêutico de uma quinolina funcionalizada contendo
selênio em modelo de obesidade hipotalâmica em ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Bioquímica e Bioprospecção.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristiane Luchese

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Ethel Antunes Wilhelm

Pelotas, 2020
Karline da Costa Rodrigues

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

R696e Rodrigues, Karline da Costa

Efeito neuroterapêutico de uma quinolina funcionalizada contendo selênio em modelo de obesidade hipotalâmica em ratos / Karline da Costa Rodrigues ; Cristiane Luchese, orientadora ; Ethel Antunes Wilhelm, coorientadora. — Pelotas, 2020.

105 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Quinolina - Efeito neuroterapêutico . 2. Obesidade hipotalâmica . 3. Selênio. I. Luchese, Cristiane, orient. II. Wilhelm, Ethel Antunes, coorient. III. Título.

CDD : 574.192

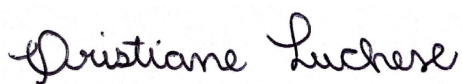
Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Efeito neuroterapêutico de uma quinolina funcionalizada contendo selênio em
modelo de obesidade hipotalâmica em ratos

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre
em Bioquímica e Bioprospecção, Programa de Pós-graduação em Bioquímica
e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos,
Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 24/09/2020

Banca examinadora:



Prof^a. Dr^a. Cristiane Luchese (Orientadora)
Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade
Federal de Santa Maria, UFSM, Brasil.



Prof^a.Dr^a. Caroline Brandão Quines
Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade
Federal de Santa Maria, UFSM, Brasil.



Prof.Dr. Augusto Scheneider
Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas, UFPel, Brasil.

*Dedico essa dissertação
aos meus pais.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a meus pais, que sempre auxiliaram em toda jornada acadêmica, dando suporte sem nunca medir esforços. Só agradecer a cada palavra de conforto e incentivo, amo vocês. Aos meus irmãos, Leandro e Marciano, e não menos importante a Scheila, que mesmo de longe sempre estavam incentivando e preocupados comigo, obrigada mesmo, amo vocês.

Ao meu namorado, Gabriel, que foi meu companheiro e incentivador diário para chegar até o fim, sendo meu melhor amigo e melhor apoio nos momentos mais difíceis. Realizando um sonho meu, mas com total certeza você fez toda diferença para estar realizando-o. Te amo muito! Aos nossos filhos pets, Bóris e Penny, que foram sim meu suporte essencial e indispensável, nossa família linda que eu amo muito. A família do meu namorado, Maria, Marcos e João, que foram presentes que a vida me deu e que me transmitiram paz e amor sempre que puderam, vocês são muito importantes para mim.

As minhas orientadoras, Cristiane e Ethel, por todo suporte e incentivo, desde o período da graduação, nunca deixando a vontade de “fazer” pesquisa pra trás. Sempre dispostas a aceitar ideias e auxiliando cada vez mais para as melhorias ao longo da realização de trabalhos.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, Ane, Bruno, Renata, Guilherme, Jaini, Caren, Mikaela, Angélica e todos envolvidos, que foram essenciais no dia a dia, que foram apoio e pareceria sempre. Obrigada, do fundo do coração, meus dias foram muito melhores ao lado de vocês!!!

As minhas amigas(os) da vida, Marina, Mayara, Liana, Pablo, Potiguar, Caroline, Samantha (e a Melzinha linda), Rodrigo, Meliza, Letícia, Amanda, Débora, Iara, Ana e Morgana, que mesmo não estando presente fisicamente todo dia foram alicerces para todos os momentos, bons e ruins. Vocês são demais para mim.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, à Universidade Federal de Pelotas, à CAPES e FAPERGS pelo auxílio financeiro no decorrer do trabalho.

Agradeço a todos que colaboraram para a realização deste trabalho.

*"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas
pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo
que todo mundo vê"
Arthur Schopenhauer.*

RESUMO

RODRIGUES, Karline da Costa. **Efeito neuroterapêutico de uma quinolina funcionalizada contendo selênio em modelo de obesidade hipotalâmica em ratos.** 2020. 107f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Bioprospecção) - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2020.

A obesidade é considerada um dos principais problemas de saúde global e aumenta o risco de várias complicações médicas, como *diabetes mellitus* e doenças mentais. O presente estudo investigou o efeito protetor da 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ) nos parâmetros de obesidade, alterações comportamentais e neuroquímicas frente obesidade hipotalâmica em ratos. Os ratos Wistar machos receberam injeções subcutâneas de glutamato monossódico (GMS, 4 g/kg) ou solução salina (1 ml/kg) no período neonatal. Após a avaliação do índice Lee, os animais foram divididos em grupos e tratados diariamente com 4-PSQ (5 mg/kg, via intragástrica) ou óleo de canola (1 ml/kg) uma vez ao dia (dias pós-natal - DPN 60 → 76). Foram realizados os testes de campo aberto, labirinto de cruz elevado, nado forçado, memória de reconhecimento/localização de objetos e esquivas inibitórias aversivas do DPN 66 a 74. No DPN 76, os animais foram submetidos a eutanásia para remoção da gordura epididimal, do sangue, do córtex cerebral e do hipocampo. Os parâmetros bioquímicos sanguíneos e as atividades da acetilcolinesterase (AChE) e Na^+K^+ -ATPase no córtex cerebral e hipocampo foram avaliados. O SMS aumentou índice Lee, caracterizando modelo de obesidade hipotalâmica induzida quimicamente. O 4-PSQ reverteu os aumentos na quantidade de gordura epididimal, da glicemia e de triglicérides causados pela exposição ao SMS. O 4-PSQ foi eficaz na proteção contra os comportamentos do tipo ansiedade e depressão induzidos por administrações neonatais de SMS. O déficit de memória encontrado nos ratos obesos com SMS foram revertidos pelo 4-PSQ. As alterações neuroquímicas produzidas pelo SMS evidenciadas pela estimulação nas atividades da Na^+K^+ -ATPase e AChE no córtex cerebral e no hipocampo de ratos foram restauradas pelo tratamento com o 4-PSQ. Em conclusão, o tratamento com o 4-PSQ melhorou os parâmetros relacionados à obesidade hipotalâmica, bem como os sintomas psiquiátricos, o déficit cognitivo e alterações neuroquímicas encontradas em ratos obesos SMS.

ABSTRACT

Obesity is considered one of the major global health problems and increases the risk of several medical complications, such as diabetes and mental illnesses. The present study investigated the effect of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline (4-PSQ) on obesity parameters, behavioral and neurochemical alterations in hypothalamic obese rats. Male Wistar rats received subcutaneous neonatal injections of monosodium glutamate (MSG, 4g/kg) or saline. After the Lee Index evaluation, rats were divided into groups and treated with 4-PSQ (5 mg/kg, intragastric route) or canola oil once a day (post-natal days – PND 60→76). Open-field, elevated plus maze, forced swimming, object recognition/location memory and step-down inhibitory avoidance tasks were conducted from PND 66 to 74. At PND 76, rats were euthanized and epididymal fat, blood, cerebral cortex, and hippocampus were removed. Blood biochemical parameters and cortical/hippocampal acetylcholinesterase (AChE) and Na⁺/K⁺-ATPase activities were assessed. MSG increased Lee Index, characterizing the chemically-induced hypothalamic obesity model. 4-PSQ reverted the increases on the epididymal fat amount, blood glucose and triglyceride levels caused by MSG exposure. 4-PSQ restored anxiety-like and depression-like behaviors induced by neonatal administrations of MSG. Memory deficits found in MSG-obese rats were reverted by treatment with 4-PSQ. The neurochemical alterations produced by MSG evidenced by stimulation of Na⁺/K⁺-ATPase and AChE activities in the cerebral cortex and hippocampus of rats were restored by 4-PSQ treatment. In summary, 4-PSQ therapy ameliorated hypothalamic obesity-related parameters, as well as psychiatric symptoms, cognitive impairments and neurochemical alterations found in obese rats.

LISTA DE FIGURAS

Revisão Bibliográfica

Figura 1	Representação esquemática do eixo HPA e sua relação em processos de desequilíbrio dos níveis de cortisol.....	21
Figura 2	Representação esquemática dos efeitos ocasionados do desenvolvimento de obesidade.....	23
Figura 3	Representação esquemática do processo de neurotransmissão e neurotoxicidade do glutamato.....	26
Figura 4	Representação esquemática dos transtornos causados pela indução por glutamato monossódico.....	30
Figura 5	Representação esquemática dos efeitos do tratamento com composto 4-PSQ em diferentes modelos experimentais.....	41

Artigo Científico

Figura 1	Experimental design. Abbreviations: 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline (4-PSQ); monosodium glutamate (MSG); open field test (OFT); elevated plus-maze test (EPM); forced swimming test (FST); object location test (OLT); object recognition (ORT); inhibitory avoidance test (IAT).	77
Figura 2	Effects of 4-PSQ and/or MSG on (2A) Lee index and (2B) relative epididymal fat (epididymal fat weight/body weight).....	78
Figura 3	Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on (3A) the time spent in the open arms and (3B) frequency of open arm entries (%) in the elevated plus-maze test.....	79
Figura 4	Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on immobility time in the forced swimming test.....	79
Figura 5	Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on object location and object recognition memory tasks.....	80
Figura 6	Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on transfer latency time	

(non-spatial memory) in the step-down inhibitory avoidance.....80

Figura 7 Effects of 4-PSQ and/or on AChE activity in (7A) cerebral cortex and (7B) hippocampus of rats. The values of the enzymatic activity are expressed in $\mu\text{mol AcSCh/h/mg protein}$ 81

Figura 8 Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ activity in (8A) cerebral cortex and (8B) hippocampus of rats...81

LISTA DE TABELAS

Revisão Bibliográfica

Tabela 1 Classificação de obesidade segundo a OMS, a partir do IM....19

Artigo Científico

Tabela 1 Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on metabolic parameters, weight of rats on initial treatment and end of treatment with 4-PSQ or canola oil, weight of epididimal and behavioral activity of rats in the open-field test. Results are given as means $\pm$ SEM of seven rats in each group. Asterisks denote the significance levels when compared with the control group: (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.001$, (****) $p < 0.0001$; Hashtags denote the significance levels when compared with MSG group: (#) $p < 0.05$, (##) $p < 0.01$; Two-way ANOVA followed by Newman-Keuls test.....76

LISTA DE ABREVIATURAS

4-PSQ	7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ALA-D	Acido delta amino levulínico
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
FDA	Food and Drug Administration
GMS	Glutamato Monossódico
GST	Glutathione S-transferase
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
MAP	Proteína quinase ativada por mitógenos
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NF κ -B	Fator nuclear kappa B
OMS	Organização mundial da saúde
SNC	Sistema nervoso central
Se	Selênio
TBARS	Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1. Obesidade	18
3.1.1. Fisiopatologia da obesidade	20
3.1.2. Obesidade e comorbidades associadas	23
3.2. Obesidade induzida por Glutamato Monossódico	24
3.2.1. Glutamato Monossódico e alterações comportamentais	28
3.2.2. Glutamato Monossódico e enzimas AChE e Na ⁺ K ⁺ -ATPase	31
3.2.3. Glutamato Monossódico e alterações bioquímicas no sangue	33
3.3. Tratamento farmacológico	35
3.4. Compostos quinolínicos e orgânicos de selênio	36
4. Resultados	43
4.1. Manuscrito	44
5. Conclusão	82
6. Perspectivas	83
7. Referencias	84

1. Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são uma classe de doenças que englobam um dos principais problemas de saúde mundial, apresentando altos índices de mortalidade entre a população (Oliveira et al., 2009). Dentre estas doenças, encontra-se a obesidade, com grande impacto na qualidade de vida de seus acometidos. A obesidade é um problema de saúde considerado grave, podendo até mesmo ser classificado como uma epidemia mundial (Damaso et al., 2001).

A obesidade é uma doença endócrino-metabólica caracterizada, principalmente, pelo excesso de gordura corporal, resultante de um processo de desequilíbrio crônico entre o consumo alimentar e o gasto energético total. Na maioria das vezes, é ocasionada pela mudança de hábitos da população com aumento do consumo energético, principalmente através de ingestão de carboidratos e gorduras em alimentos processados, em conjunto a um menor gasto calórico (Calle, 2004). A diminuição do gasto calórico está amplamente correlacionada ao nível de sedentarismo das pessoas, partindo de hábitos diários menos ativos e, até mesmo, as exigências das profissões atuais.

Um dos principais métodos de avaliação de excesso de peso é a partir do índice de massa corporal (IMC), sendo uma relação do peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2), onde valores superiores a 25 kg/m^2 é caracterizado como excesso de peso, de 25 a 30 kg/m^2 sobrepeso e acima de 30 kg/m^2 obesidade (WHO, 2017). A classificação de obesidade, via de regra, é suficiente para indicar uma causalidade de prejuízo direto em certas funções fisiológicas do organismo. Porém, é importante ressaltar que mesmo estando dentro da faixa classificada como saudável, é possível um indivíduo apresentar acúmulo adiposo excessivo e prejudicial (Monteiro, 1998; Milano et al., 2020).

De fato, com a industrialização, ocorreu um aumento na oferta de alimentos palatáveis, energéticos e com menor custo, propiciando fatores que desencadeiam o transtorno da obesidade (Pi-Sunyer, 2003). Desta forma, é possível constatar que a etiologia da obesidade apresenta caráter multifatorial, relacionada a fatores genéticos, ambientais, comportamentais e socioculturais (Pinho et al., 2013; Garibalde et al., 2014). Ademais, não é uma doença

adquirida de maneira imediata, mas sim por acúmulo de comportamentos e costumes de risco, que terá como consequência a associação de distúrbios metabólicos e outras comorbidades (Bray et al., 2005; Li et al., 2005).

Neste cenário, em relação ao tratamento desta enfermidade, há uma gama de dietas utilizadas para perda de peso, na maioria das vezes atreladas a prática de atividade física. Porém, em casos extremos, quando a dieta e o exercício não são suficientes ou não aplicáveis, se faz necessário o uso de tratamento farmacológico (Wadden et al., 2012). Dentre os tratamentos para a obesidade, a maioria envolve certos riscos de uso e efeitos colaterais significantes, ainda mais por serem indicados para pacientes de médio a alto risco de vida (Holly, 2013). Criticamente, a terapia atual não trata concomitantemente as suas comorbidades, sendo necessário o uso de múltiplos fármacos.

Atualmente, no Brasil, há cinco medicamentos registrados que podem ser utilizados para o tratamento da obesidade, sendo estes: anfepramona (dietilpropina), fempropores, mazindol, sibutramina e orlistate. Além destes, há também medicamentos que são eventualmente utilizados para a perda de peso, mesmo não sendo oficialmente aprovados para tal. Alguns exemplos são metformina, fluoxetina, sertralina e topiramato, além de outros medicamentos que tenham ação ansiolítica e antidepressiva, muitas vezes sendo capaz de conter o aumento de peso causado pela obesidade (ABESO, 2010; Holly, 2013; De Vita, 2013; ABESO, 2020). Porém, normalmente, estes tratamentos causam efeitos adversos significativos e, desta forma, estudos com intuito de descobrir possíveis novos tratamentos que atuem tanto na obesidade como em suas comorbidades, com menos efeitos colaterais, apresentam grande importância.

Tendo em vista a importância de estudos que visem desenvolver novos fármacos, nosso grupo de pesquisa tem dedicado atenção especial em estudos que avaliam o efeito compostos orgânicos derivados de quinolina contendo selênio, já que esta classe tem apresentado atividades biológicas promissoras (Kim and Kim, 2018; Quines et al. 2016a; Pinz et al., 2018; Luchese et al., 2020). Dentre esta classe de compostos, destaca-se o composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina, denominado neste trabalho como 4-PSQ. Este composto apresentou previamente atividades relevantes em diversos modelos experimentais em roedores, tais como: neuroprotetor, antioxidante, tipo

antidepressivo, tipo ansiolítico, reversão de lesões de dermatite, entre outras atividades (Barth et al. 2019; Luchese et al., 2020; Pinz et al., 2018; Reis et al. 2017; Silva et al., 2017; Vogt et al., 2018; Voss et al., 2018).

Desta forma, a importância deste trabalho está relacionada com o interesse em avaliar o efeito do 4-PSQ no tratamento da obesidade e suas comorbidades, pois esta DCNT gera custos sócios-econômicos importantes na sociedade contemporânea e um prejuízo na qualidade de vida dos indivíduos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do 4-PSQ como um novo candidato para o tratamento da obesidade e suas comorbidades usando o modelo de obesidade hipotalâmica ratos Wistar machos.

2.2. Objetivos específicos

- Investigar o efeito anti-obesidade do 4-PSQ no modelo de obesidade induzida por GMS em ratos;
- Avaliar o efeito do tratamento com 4-PSQ no declínio cognitivo causado pelo modelo de obesidade induzida por GMS em ratos;
- Analisar o efeito do tratamento com 4-PSQ nas comorbidades, comportamento tipo-depressivo e tipo-ansiolítico, nos animais obesos;
- Averiguar o envolvimento da atividade das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e Na^+K^+ -ATPase no cérebro dos animais submetidos ao modelo de obesidade induzida por GMS;
- Avaliar a atividade do composto em relação a parâmetros metabólicos de glicose e triglicérides no sangue dos animais.

3. Revisão Bibliográfica

3.1. Obesidade

A obesidade é uma doença de grande impacto para a saúde pública, onde a sua prevalência vem crescendo em ritmos alarmantes na população, estando associada a morbidade e mortalidade dos acometidos, além desenvolvimento de outras doenças em comorbidade (ABESO, 2020; Kopelman, 2000). A obesidade é um transtorno que altera principalmente o metabolismo energético, sendo caracterizada por um aumento no armazenamento de energia, principalmente na forma de triglicérides no tecido adiposo, gerando um aumento no peso dos indivíduos (Milano et al., 2020; Montenegro e Franco, 1999). Essa condição deve-se ao aumento na ingestão calórica, gerando efeitos como liberação de substâncias bioativas que exercem efeitos sobre o metabolismo de glicose e lipídeos (Kobayasi et al., 2010; Onaolapo et al., 2019). Ainda, é responsável pelo desencadeamento de desordens metabólicas, como a síndrome metabólica (Ivkovic-Lazar et al., 1992; Milano et al., 2020).

Os danos causados pela obesidade afetam diferentes órgãos e são atribuídos, principalmente, pela liberação de fatores na circulação sanguínea, com efeito direto em células e tecidos (Schmidt et al., 2005). Indivíduos com essa doença apresentam diferentes aspectos de distribuição de gordura, como por exemplo, distribuição geoides (distribuição maior em coxas e nádegas) ou distribuição androide (acúmulo maior na região do abdômen) ambas com graus de periculosidade a vida (Pi-Sunyer, 2000; ABESO 2010).

Importante ressaltar que a obesidade é considerada uma doença multifatorial, causando prejuízos significativos na saúde dos pacientes e seu desenvolvimento pode ou não estar associado a fatores genéticos e ambientais (Bouchard, 1993), além dos fatores comportamentais, sociodemográficos e hábitos alimentares (Rissanen et al., 1991; Horie et al., 2010). Existem diferentes métodos de avaliação do peso corporal e um dos métodos para diagnóstico mais utilizado é baseado na relação do peso e altura, perante um padrão estimado pelo IMC (Sichieri, 1998; Pischon et al., 2008). Outro método é a avaliação de medidas de pregas cutâneas, densitometria, impedância bioelétrica, entre outros. Assim, a maioria dos métodos, indicam a classificação

dos indivíduos em: baixo peso, eutrófico, sobrepeso, obesidade grau I, grau II e grau III (Halpern e Mancini, 1996; WHO, 2000; Abeso, 2010; Abeso, 2020), como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação de obesidade segundo a OMS, a partir do IMC (WHO, 2000).

Valor de IMC	Classificação
IMC < 18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	Peso normal
25,0 – 29,9	Excesso de peso
30,0 – 34,9	Obesidade classe I
35,0 – 39,9	Obesidade classe II
Maior ou igual 40,0	Obesidade classe III

A energia calórica dos alimentos provem de três tipos específicos de macronutrientes, sendo eles gorduras, carboidratos e proteínas. Assim, a ingestão de macronutrientes tem relação direta com a ingestão calórica de cada indivíduo, variando em relação ao peso, à altura e ao nível de atividade física diária, impactando no gasto calórico total (Sá e Moura, 2011). Alimentos densamente calóricos estão entre as principais escolhas entre os indivíduos e um dos fatores apontados como responsáveis pelo consumo de alimentos industrializados é a quantidade massiva de propagandas em todos meios de comunicação (Sadeghirad et al., 2016).

Associado ao aumento de ingestão calórica, outro fator que contribui para o aumento de pessoas com obesidade é a relação do padrão de sedentarismo na população. De fato, o estilo de vida tem relação direta com a pré-disposição ao desenvolvimento da obesidade em conjunto a certas comorbidades, onde o tabagismo e o alcoolismo também são fatores agravantes (Sarturi et al., 2010). Além disso, a presença de outras doenças, como *diabetes mellitus* e depressão, implica em uso regular de medicamentos, que também geram alterações fisiológicas e comportamentais (Alaba e Chola, 2014), podendo ocorrer um acúmulo de efeitos adversos destes.

Frente as diferentes classificações que o tecido adiposo pode apresentar, cada um apresenta funções distintas e específicas que possibilita diferenciá-los. O tecido adiposo branco é rico em lipídeos e aumenta de tamanho frente

ingestão excessiva de alimentos com consequente armazenamento de triglicérides. Por sua vez, o tecido adiposo marrom é rico em mitocôndrias, sendo especializado na produção de calor e controle da temperatura corporal. Já o tecido adiposo bege, classificação mais recentemente descoberta, é considerado um tecido intermediário frente os anteriores. Este apresenta características distintas de adipócitos marrons (estimulado por exercícios físicos) que surgem nos adipócitos brancos (Fonseca-Alanis et al., 2006; Seale, 2013; Kajimura et al., 2015).

Tendo em vista o que foi exposto e pelo aumento exponencial no índice de pessoas com sobrepeso, bem como de outros agravos diretamente relacionados a obesidade, é importante ampliar os conhecimentos perante os mecanismos que interferem no desenvolvimento destas desordens.

3.1.1. Fisiopatologia da obesidade

No desenvolvimento da obesidade há um acúmulo de gordura, causando efeitos nocivos ao organismo (Arroyo-Johnson e Mincey, 2016). No processo de desregulação do tecido adiposo é iniciado uma resposta inflamatória, ligeiramente diferente, classificada como inflamação crônica de baixo grau (Mraz e Haluzik, 2014). Apesar da intensidade baixa, quando comparada com processos como sepse, a inflamação induzida pela obesidade apresenta profundos efeitos na via metabólica, desempenhando papéis em outras vias funcionais do organismo (Oliver et al., 2010).

A função endócrina da obesidade está relacionada a liberação de certos hormônios, como leptina, que afeta outros mecanismos neuroendócrinos, como na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Fonseca-Alanis et al., 2006; Torrezan et al., 2019). Além disso, a hipertrofia do tecido adiposo, por levar a liberação exacerbada de moléculas pró-inflamatórias, aumenta o processo de respiração celular e a produção de espécies reativas, levando a fatores comumente associados as doenças crônicas (Spereta et al., 2014). Desta forma, a inflamação crônica e a ativação do sistema imunológico são fatores da fisiopatologia que se relaciona com as comorbidades da obesidade (Maurizi et al., 2018).

Adicionalmente, tem sido evidenciado que o eixo HPA apresenta relevantes alterações frente a estímulos estressores, tais como os ocasionados na obesidade e por transtornos cognitivos e psíquicos. Ainda, as células do sistema imune, uma vez estimuladas pela glândula adrenal e pituitária, atuam liberando citocinas pró-inflamatórias, estimulando o hipotálamo, e concomitantemente atuando sobre o funcionamento do eixo HPA. Resumidamente, a perturbação do eixo HPA está associado, muitas vezes, a processos de obesidade (Soares et al., 2009; Torrezan et al., 2019).

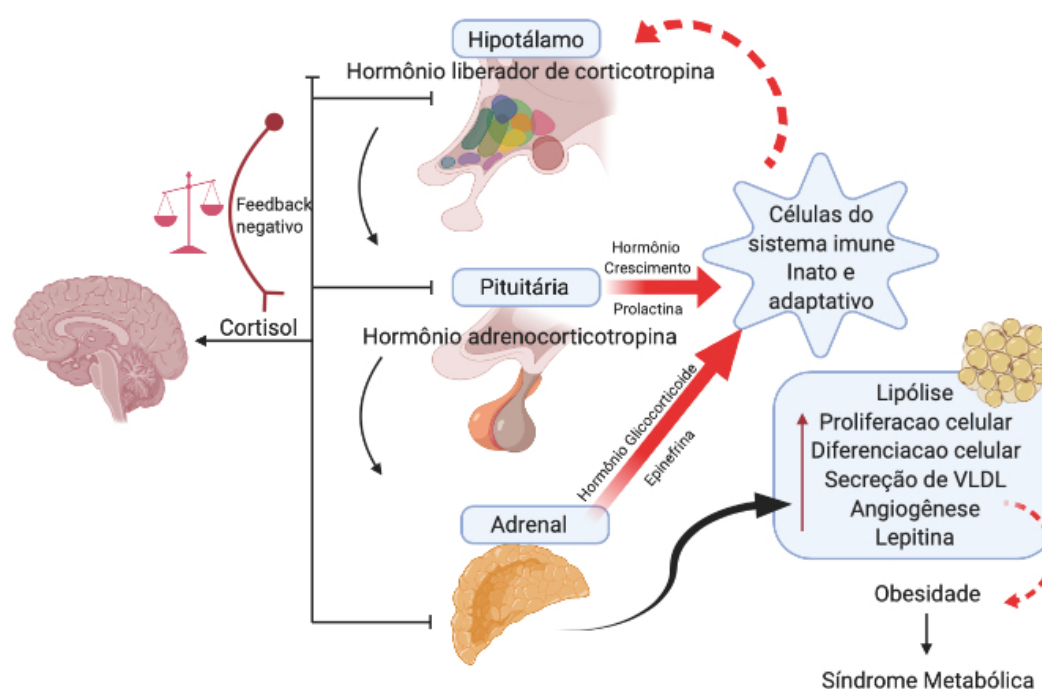


Figura 1. Representação esquemática do eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA) e sua relação em processos de desequilíbrio dos níveis de cortisol. Criação autoria própria.

Os mecanismos neuroendócrinos desempenham um papel central frente a ingestão calórica e o gasto energético, onde estes mecanismos neurais e hormonais podem ser divididos em sistema periférico ou aferente, núcleo arqueado no hipotálamo e sistema eferente (Oriá e Brito, 2016). Existe uma grande atenção ao impacto da obesidade frente ao funcionamento do sistema nervoso central (SNC), tornando-o mais suscetível a disfunções neuronais. Os transtornos mais descritos e correlacionados a obesidade incluem o déficit

cognitivo, a depressão e a ansiedade (Whitmer et al., 2008; Mansur et al., 2015).

A dependência alimentar na obesidade ainda permanece discutível, mas há evidências que indicam que o consumo exagerado de alimentos pode acarretar em comportamentos viciantes (Wang et al., 2004). Certos comportamentos manifestam padrões alimentares problemáticos, como tentativas fracassadas de reduzir a ingesta de alimentos ou alimentação continuada apesar das consequências negativas. Ainda, o cérebro parece responder a estímulos gerados por estes alimentos altamente palatáveis de maneira semelhante aos estímulos gerados por drogas viciantes.

A hipótese mais aceita da dependência alimentar parte da premissa de que, aditivos alimentares, utilizados deliberadamente para enaltecer sabor e aumentar tempo de prateleira de produtos, podem desencadear estes efeitos viciantes quando em excesso (Hebebrand et al., 2014). O processo viciante é considerado crônico e recorrente, dependente de fatores externos, que neste caso incluem desejo por comida como forma de recompensa (Dagher, 2009). Desta forma, pode-se sugerir ainda que alimentos viciantes e substâncias altamente palatáveis podem competir por vias neurofisiológicas semelhantes, tendo como consequência principal o desenvolvimento da obesidade com distúrbios das funções neuronais.

Como ilustrado na Figura 2, o desenvolvimento da obesidade apresenta certos processos bem descritos na literatura. Resumidamente, o início do transtorno é considerado multifatorial, capaz de gerar um estresse no organismo que acarreta em cascatas de liberação de mediadores inflamatórios. Estes, por sua vez, influenciam negativamente na neuroplasticidade, que é a capacidade do sistema nervoso adaptar-se e moldar-se à nível estrutural e funcional ao longo do desenvolvimento neuronal. O cérebro, órgão suscetível a processos estressores, apresenta alterações em regiões específicas durante desenvolvimento da obesidade. Este efeito gera um desequilíbrio funcional cerebral, gerando um desequilíbrio de neurotransmissores (como de dopamina e glutamato) e enzimas (como AChE e Na^+K^+ -ATPase). Consequentemente, estes efeitos geram alterações comportamentais relevantes e patológicas, tais como o declínio cognitivo, a ansiedade e a depressão (Zhang et al., 2014).

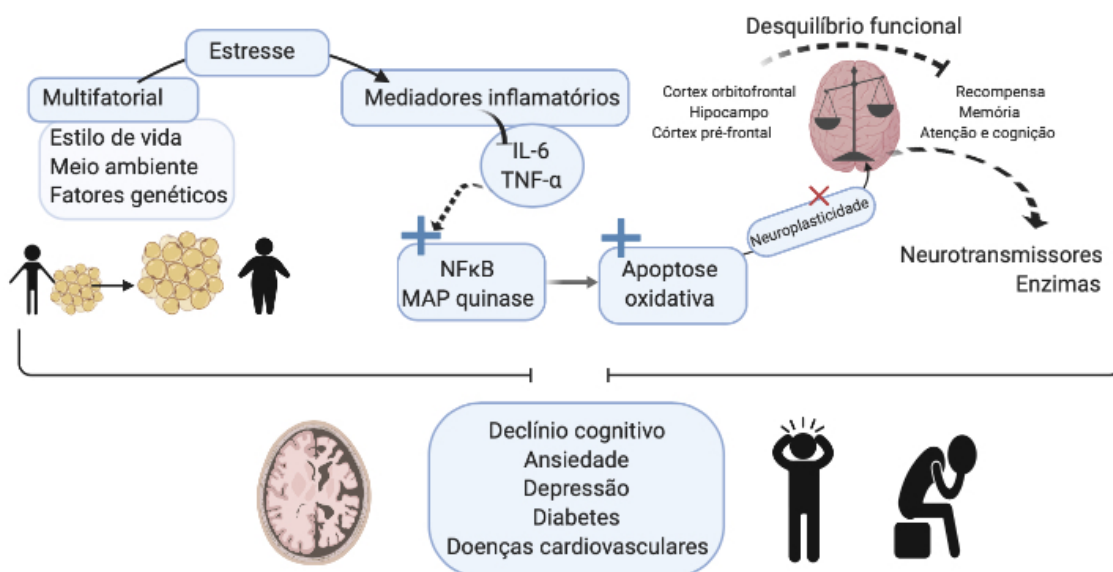


Figura 2. Representação esquemática dos efeitos ocasionados do desenvolvimento de obesidade. (Adaptado de Zhang et al., 2014). Abreviaturas: IL-6 (interleucina-6); TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa); NF κ B (Fator nuclear kappa B); MAP (proteína-quinase ativadas por mitógenos).

3.1.2. Obesidade e comorbidades associadas

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a obesidade como um fator de risco para outras enfermidades graves de saúde física e mental. Estudos experimentais demonstram uma relação direta entre a obesidade e o desenvolvimento de disfunção cognitiva e as alterações na atividade cerebral (Medic et al., 2016; Quines et al., 2016a, b). Certos estudos demonstram que esta DCNT tem contribuição direta em doenças neurodegenerativas e de caráter psiquiátrico (Profenno et al., 2010; Morris e Tangney, 2014; Gibson-Smith et al., 2018). Ademais, como evidenciado em estudos em humanos, pacientes obesos apresentam desempenho inferior em determinadas tarefas utilizadas para caracterizar déficits cognitivos, aumento de impulsividade e hipofunção executiva, quando comparados com pacientes considerados magros (Smith et al., 2011; Vainik et al., 2013).

Dentre as doenças que afetam a saúde mental, as mais predominantes são transtornos alimentares, aliados a episódios de ansiedade e depressão (Azevedo e Brito, 2012; Luz et al., 2018). Ainda, foi evidenciado que a obesidade tem correlação com alterações em estruturas cerebrais e nos níveis de certos neurotransmissores e enzimas, que estão atrelados a estas

alterações comportamentais (Lopez-Perez et al., 2010; Sasaki-Hamada et al., 2015). Ainda, foi demonstrado que a ativação do córtex pré-frontal está associada ao aumento da saciedade, desta forma lesões em estruturas cerebrais tem efeito direto em certas funções, tais como no desejo por alimentos (Goldman et al., 2011).

Assim, a principal teoria para tais comorbidades atreladas a obesidade, inclui alterações em estruturas cerebrais, tais como o córtex e o hipocampo, as quais apresentam funções frente a neurotransmissores e a modulação de processos cognitivos (Olney, 1969). Desta forma, lesões em estruturas cerebrais podem levar a um desequilíbrio de níveis hormonais e enzimáticos, que podem desencadear problemas psíquicos e cognitivos diversos (Gao et al., 2015; Dronse et al., 2017).

3.2. Obesidade induzida pelo glutamato monossódico (GMS)

O uso de modelos animais é uma ferramenta fundamental para compreensão de bases genéticas e fisiológicas, comportamentos e outros tantos parâmetros possíveis de serem avaliados na obesidade. Em diversos modelos experimentais de obesidade em animais é possível avaliar comorbidades que supostamente estão envolvidas. Os projetos de pesquisa que envolvem uso de animais são considerados essenciais e requeridos para experimentos científicos. Dentre as diferentes espécies animais que podem ser utilizadas para os estudos, os roedores encontram-se como os mais comumente utilizados pela elevada semelhança fisiológica e alta reprodutividade de resultados encontrados. Os ratos da raça Wistar vem sendo amplamente utilizados em vários estudos que buscam novos compostos farmacológicos no combate de doenças, incluindo obesidade e suas comorbidades (Quines et al., 2016a, 2016b; Quines et al., 2018).

Tendo em vista que o desenvolvimento da obesidade comumente apresenta disfunção, como do sistema serotoninérgico, é possível avaliar em modelos experimentais em animais parâmetros de comportamento do tipo ansioso, do tipo depressivo e de disfunções cognitivas pela presença comum

de vias da fisiopatologia destes transtornos (Quines et al., 2014; Quines et al., 2016a).

Os modelos de indução de obesidade são alvos utilizados com o intuito de desenvolver um melhor entendimento do efeito metabólico e da fisiopatologia da doença. Desta forma, com maior elucidação dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da obesidade, torna-se possível descobrir possíveis novos tratamentos, tanto para a própria doença como para suas comorbidades (Pappachan e Viswanath, 2017).

Frente a problemática apresentada pela obesidade e os efeitos relacionados a mesma, existem diversos modelos experimentais em animais, tais como modelos de animais com alterações genéticas (Zuker e gene ob/ob) (Kanasaki e Koya, 2011), modelo de indução por agente químico (lesão hipotalâmica, induzida por GMS) (Scomparin et al., 2009), além de tantos outros modelos já estabelecidos na literatura.

Estudos experimentais em ratos apresentam maior reprodutibilidade dos efeitos da obesidade, tornando-se muito importantes para elucidar mecanismos biológicos envolvidos. A utilização de indução da obesidade por administração de GMS em ratos é um dos principais métodos utilizados para desenvolvimento de novos tratamentos na pesquisa pré-clínica, pois envolve fenômenos que permitem a avaliação dos mecanismos e rotas que possam estar envolvidas no tratamento e doença (Dawson et al., 1989).

Desta forma, o modelo de indução por GMS no período neonatal, no qual a barreira sangue-cérebro ainda não está totalmente formada, induz a destruição de corpos celulares neuronais no SNC. Consequentemente, gera alterações em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, gerando déficits funcionais, neuroendócrinos e inflamação (Nardelli et al., 2011; Miranda et al., 2016)

O GMS é um aminoácido dicarboxílico neuroexcitatório, derivado do ácido glutâmico, comumente utilizado na culinária como condimento alimentar, a fim de enaltecer sabores sendo até mesmo conhecido por acrescentar o quinto gosto sensorial, "umami", é encontrado em diversos produtos industrializados e ultraprocessados (Bétran et al., 1992; Damak et al., 2003). O consumo do

aditivo chega até 4g/dia em países asiáticos, e além disso, há um grande volume produzido desse aditivo que pode ser usado indiretamente em embutidos, molhos prontos e refeições congeladas, contribuindo para a elevada ingestão do mesmo (Reyes, 2013).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, com sinalização mediada por receptores ionotrópicos e metabotrópicos (Swanson et al., 2005). Também participa de uma variedade de processos fisiológicos, sendo muito importante na plasticidade sináptica, aprendizagem e memória, além de coordenação motora e emoções. Quando em excesso, o glutamato desencadeia hiperexcitação de células nervosas, podendo causar excitotoxicidade e tem estado relacionada com desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e neuropsíquicas (Mehta et al., 2013). Na figura 3 é possível visualizar o processo de neurotransmissão glutamatérgica, onde é possível observar que o excesso de glutamato contribui para o processo de excitotoxicidade.

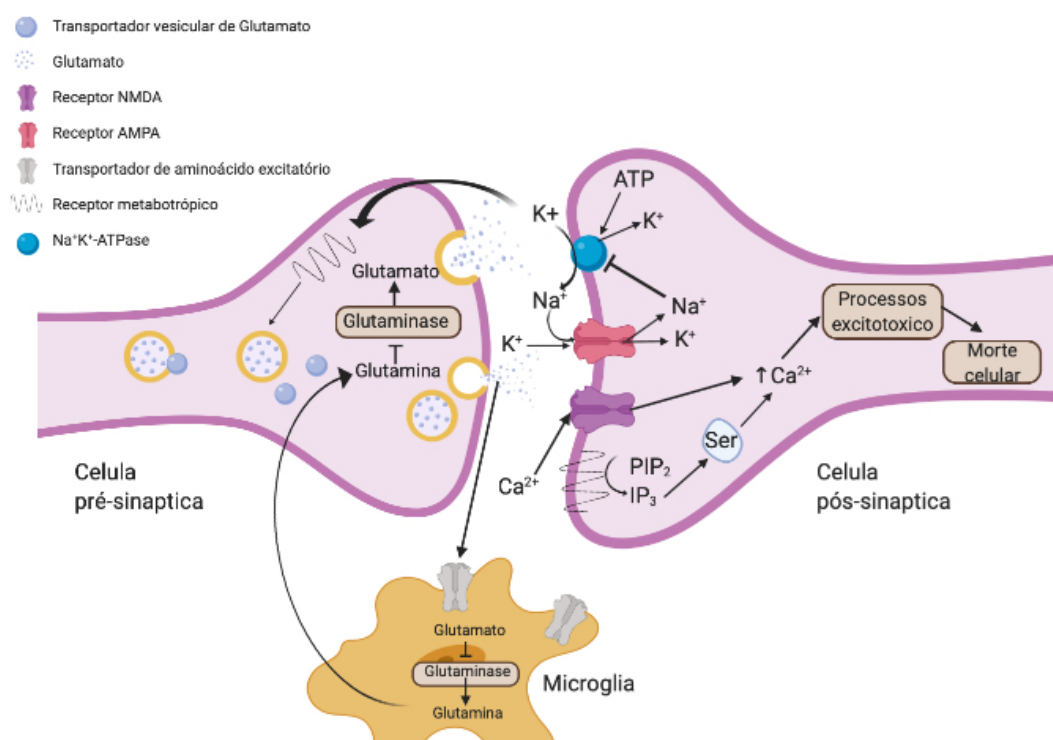


Figura 3. Representação esquemática do processo de neurotransmissão e excitotoxicidade do glutamato (adaptado de Purves e colaboradores, 2004 e de Messing, 2006).

Em relação a segurança do uso de GMS, há grandes controvérsias entre diversos autores. Como demonstrado por Tordoff e colaboradores (2012) e por Brosnan e colaboradores (2014), o consumo de GMS não tem relação direta com causas de sobrepeso ou obesidade. Entretanto, outros autores demonstraram que este aditivo gera neurotoxicidade, aumentando a circulação de glutamato no cérebro, causando lesões a áreas específicas cerebrais, como no núcleo arqueado do hipotálamo, que gera efeitos hiperfágicos, sobrepeso e obesidade (Ferreira, 2015; Rojas-Castañeda et al., 2016). Há um grande apelo de estudos que envolvam esse aditivo, a fim de melhor compreender a neurotoxicidade e sua correlação com outros transtornos comportamentais, como declínio de memória.

A administração de GMS, no período neonatal, em ratos, causa danos em áreas específicas do cérebro em desenvolvimento (Lutz e Woods, 2012). Estas lesões são explicadas pela administração ser realizada quando os animais são recém-nascidos, sem apresentar a barreira sangue-cérebro totalmente formada, tornando-se mais suscetíveis a danos (Miskowiak E Partika, 1993). Após 30 dias do período de indução é possível avaliar os parâmetros de obesidade nos animais, onde o principal método de validação do modelo parte da avaliação do índice de Lee. Este parâmetro estabelece uma relação entre o tamanho dos animais e seu respectivo peso, onde normalmente os animais induzidos apresentam menor tamanho (cm) e peso mais elevado ou igual, ao dos animais controles. Este efeito é explicado através da redução da secreção de hormônio do crescimento, por desregulação do eixo HPA, causado pelo GMS (Thompston et al., 1994).

O modelo de indução com GMS causa alterações específicas no aspecto corporal do animal, relacionado diretamente à uma menor concentração de hormônio do crescimento circulante e menor sensibilidade de receptores de hormônio em tecidos periféricos (Dolnikoff et al., 1988). Para que haja liberação do hormônio do crescimento é necessário um estímulo do fator liberador, o qual é produzido no núcleo arqueado. Entretanto, como a indução com GMS causa dano a essa região, a liberação desse hormônio acaba sendo deficitária (Lu et al., 2001).

Como mencionado, no modelo de indução por GMS há uma perturbação significativa do eixo HPA. Este por sua vez, desencadeia alterações comportamentais, metabólicas, imunológicas e psíquicas (Contoreggi, 2015). O estresse, como o presente na obesidade, induz um aumento nos níveis de glicocorticoides, altera a organização sináptica hipocampal, inibindo neogênese, com consequente atrofia da arborização dendrítica e menor número de sinapses (Schoenfeld e Could, 2012). Este processo de aumento dos níveis de cortisol apresenta efeito similar na patologia de obesidade, ansiedade, depressão e declínio cognitivo, demonstrando a grande versatilidade do modelo.

Alterações em estruturas cerebrais, tais como o córtex e o hipocampo, foram previamente demonstrados em modelos de indução com GMS, induzindo processos de declínio cognitivo em animais (Dief et al., 2014). Ainda, aliado ao desenvolvimento da obesidade, sugere-se que há ativação de processos inflamatórios e estresse oxidativo, presentes na fisiopatologia de outras desordens psiquiátricas (Pistell et al., 2010; Tucsek et al., 2013; Gahnei et al., 2016).

A administração de GMS em altas doses, entre 2 a 4g/kg do peso do rato em até 10 administrações (De Mello et al., 2001), torna-se tóxico ao SNC por aumentar condutância iônica de membrana e com intuito de restaurar esse acontecimento, ocorre uma exaustão de estoques energéticos em conjunto com a morte celular (Coyle et al., 1981). Ainda, ocorrem maiores estoques de gordura, menor taxa metabólica basal, dislipidemias, entre outras situações (Araujo et al., 2016; Remke et al., 1988; Gaspar et al., 2016).

3.2.1. Glutamato Monossódico e alterações comportamentais

A administração de GMS no período neonatal em ratos gera alterações comportamentais, tais como desordens psíquicas e cognitivas. Dentre estas, o comportamento tipo depressivo é comumente avaliado neste modelo de indução por GMS, sendo associada ao desequilíbrio oxidativo e endócrino, que propicia sua coexistência à obesidade (Quines et al., 2016b; Quines et al., 2018). A fisiopatologia da depressão e ansiedade implica em dano ao eixo HPA

e a produção de citocinas pró-inflamatórias, semelhante ao encontrado no desenvolvimento da obesidade (Jeon e Kim, 2016). Como as citocinas e os neurotransmissores afetam a neurogênese nas regiões cerebrais envolvidas com a depressão, há uma correlação com um desequilíbrio geral do funcionamento cerebral e um consequente declínio cognitivo (Lauterbach, 2016).

A depressão e a ansiedade são doenças fisiológicas caracterizadas por distúrbio emocional com redução de sinais monoaminérgicos e, no modelo de GMS, parece estar atrelada principalmente a alterações no sistema GABAérgico e serotoninérgico (Meyer et al., 2006; Rosa et al., 2016). Em relação a depressão, como evidenciado por Quines e colaboradores (2014), os ratos induzidos com GMS apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de comportamento depressivo pelo aumento na captação de serotonina no córtex cerebral. Ainda, neste modelo, a ansiedade também apresenta associação aos níveis aumentados de corticosterona plasmática por meio de sensibilização da atividade do eixo HPA (Guimaraes et al., 2017). Pode-se constatar que a saúde mental é prejudicada com desenvolvimento da obesidade, causando atrofia em lobos frontais do cérebro, modificando até mesmo questões sociais (Raji et al., 2010)

Sugere-se ainda que, estas alterações cognitivas e psíquicas podem ter uma base comum com síndromes metabólicas induzidas pela obesidade (Kiliaan et al., 2014). No modelo de indução de obesidade com o GMS é possível sugerir que o dano causado na região córtex orbitofrontal lateral causa o comportamento do tipo depressivo e do tipo ansioso, além de prejudicar a neurogênese, impactando no declínio cognitivo (Saikrishna et al., 2018; Zhao et al., 2019).

Resumidamente, a exposição ao GMS no período neonatal causa uma disfunção do eixo HPA e, consequente, acúmulo de tecido adiposo e obesidade, além de causar dano neuronal na região hipocampal do cérebro levando a alterações comportamentais (Lopez-Perez et al., 2010). Como demonstrado por Sasaki-Hamada e colaboradores (2015), o GMS exhibe marcadores de disfunção cognitiva por comprometer a plasticidade sináptica no hipocampo, gerando um defeito pré e pós sinapses glutamatérgicas, prejudicando a aprendizagem e o armazenamento de memórias.

Ainda neste modelo, é possível observar um aumento nos níveis de glutamato intracerebral, especificamente na região do hipocampo, que resulta em níveis elevados de espécies reativas (Onaolapo et al., 2017). Considerando que há uma relação entre desempenho neurocomportamental/neuropsíquico com o desequilíbrio redox, sugere-se que uma redução da excitotoxicidade glutamatérgica pode ser um alvo relevante para atuar frente aos prejuízos causados pela indução de obesidade por GMS (Khaliq et al., 2015; Quines et al., 2018).

Como ilustrado na Figura 4, a administração de GMS em ratos causa lesões em diferentes órgãos e sistemas do organismo. A indução por GMS promove um desequilíbrio na produção de espécies reativas, danos a ácidos nucleicos, danos a lipídios de membrana, além de desencadear uma cascata inflamatória danosa aos tecidos. Com o aumento do tecido adiposo, há um maior recrutamento de macrófagos e um processo de inflamação é iniciado, que por sua vez altera a liberação de adipocinas. Este nível de adipocinas alterado, gera alterações no metabolismo energético neuronal, que acarreta em disfunção do órgão, com alteração nos níveis de neurotransmissores importantes para formação da memória. Além disso, as adipocinas também influenciam no efeito da indução por GMS no fígado (disfunção mitocondrial e processo inflamatório) e no rim (apoptose celular e disfunção do órgão) (Hajihassani et al., 2020).

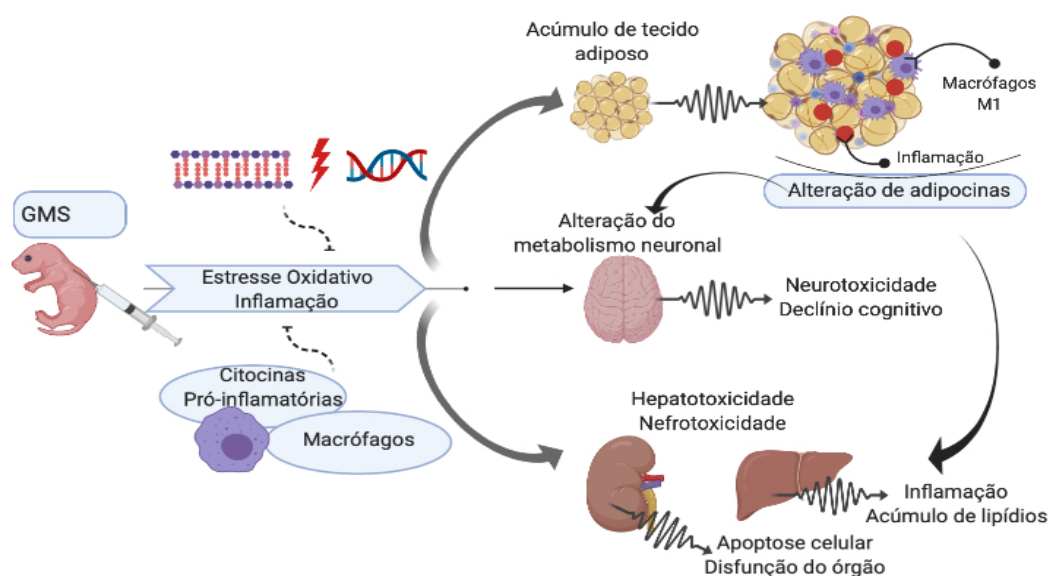


Figura 4. Representação esquemática dos transtornos causados pela indução por glutamato monossódico (GMS) (Adaptado de Hajihassani et al., 2020). Abreviaturas: GMS (glutamato monossódico).

3.2.2. Glutamato Monossódico e enzimas Acetilcolinesterase e Na⁺K⁺-ATPase

Evidências encontradas na literatura indicam que alterações estruturais da anatomia do cérebro estão comumente relacionadas ao desenvolvimento da obesidade (Walther et al., 2010). Pacientes obesos apresentam, normalmente, volumes reduzidos de substância cinzenta no córtex pré-frontal e alterações em regiões hipocampais. Por sua vez, esta região hipocampal apresenta papel significativo no desenvolvimento do declínio cognitivo e de processos de demência (Dahl et al., 2010). Adicionalmente, danos na região do hipotálamo também apresentam uma relação ao comportamento de hiperfagia e obesidade (Purnell et al., 2014).

Em um estudo utilizando modelo baseado em neurocircuitos para a obesidade foi possível observar que existem quatro circuitos principais, sendo eles recompensa, motivação, aprendizagem e controle inibitório. Indivíduos que tinham uma alimentação excessiva de alimentos palatáveis com grande quantidade de aditivos, apresentavam um desequilíbrio entre estes circuitos neuronais. Assim, pacientes obesos apresentavam um comportamento de impulsividade e compulsão por alimentos, com menor controle inibitório de saciedade, alterando também o processo de aprendizado (Volkow et al., 2011). Em resposta a elevada ingestão de alimentos, os pacientes obesos apresentavam um desequilíbrio na concentração de dopamina (neurotransmissor relacionado ao prazer) no cérebro, acarretando na irregularidade destes circuitos (Carnell et al., 2012).

Sabe-se que regiões do hipotálamo estão diretamente envolvidas com a sinalização da saciedade, enquanto regiões do hipocampo e do giro pré-central estão mais comumente envolvidas com sinais de fome. As regiões envolvidas com fome encontram-se aumentadas de tamanho em pacientes obesos. Especificamente, o hipocampo tem sido implicado na memória dos alimentos ou sentimento gratificantes em comer certos alimentos. Então, quando esta

região se apresenta em estado de desequilíbrio, a recuperação e a relação de respostas de apetite estarão perturbadas (Healy et al., 2005). A região do córtex pré-frontal lateral apresenta a principal função de inibir o desejo de consumir alimentos, e esta apresenta-se menos ativa em pacientes obesos, em comparação com não obesos (Hare et al., 2009).

No desenvolvimento da obesidade, frente estas alterações em estruturas cerebrais, as mudanças na conectividade sináptica podem resultar em tomadas de decisão equivocadas e controle cognitivo em desequilíbrio (Goldstein et al., 2002; Ernst et al., 2001). Sugere-se, desta forma, que uma redução ou inibição do funcionamento do córtex pré-frontal gera perda de comportamento de controle inibitório (Rosenkranz et al., 2001). Nestes casos, diversos processos fundamentais para funcionamento adequado das células apresentam-se alterados, o que, por sua vez, está diretamente ligado a geração de potencial de membrana, contração celular e remoção de íons tóxicos (Baioni e Ambiel, 2010).

Dentre tantas proteínas presentes em membranas neuronais, destaca-se a Na^+K^+ -ATPase. Esta enzima é responsável por garantir equilíbrio osmótico necessário para a transmissão nervosa, absorção e liberação de determinados neurotransmissores (Zhang et al., 2014). Como demonstrado por Blom e colaboradores (2016), a alteração na atividade desta enzima causa um desequilíbrio osmótico, capaz de alterar toda cascata de liberação e recaptção de neurotransmissores, importantes para o processamento de memórias. Estes efeitos podem acarretar em alterações na atividade locomotora, no comportamento social e no declínio de aprendizado e memória (Arnaiz e Ordieres, 2014; Kirshenbaum et al., 2016).

Como demonstrado por Quines e colaboradores (2016b) a administração de GMS causa uma diminuição na atividade desta enzima associada aos transtornos comportamentais. Ainda, a mesma está intimamente ligada a absorção de glutamato, onde a inibição da enzima pode restringir a absorção deste neurotransmissor, enquanto os níveis de glutamato extracelular estimulam a Na^+K^+ -ATPase via ativação de seus neurotransmissores. Pode-se sugerir assim que, a enzima é um modulador importante da captação de

glutamato por seu potencial regulador dos receptores deste neurotransmissor, sendo um potencial alvo para avaliar a proteção da neurotoxicidade gerada pelo excesso de glutamato (Rose et al., 2009).

Como demonstrado na Figura 3, um dos mecanismos responsáveis pelo aumento de níveis de glutamato extracelular é relacionado a atividade da enzima Na^+K^+ -ATPase. Esta enzima regula as concentrações de íons e conduz a captação do glutamato (Rose et al., 2009). Como relatado previamente, os transportadores de glutamato e desta enzima operam em conjunto para regular a neurotransmissão do glutamato em células neuronais. Assim, fica claro que alterações da enzima estão correlacionados com a sinalização de glutamato, que, por sua vez, gera alteração na atividade do órgão cerebral e comportamental dos animais (Rose et al., 2009; Khaliq et al., 2015).

Ainda, em relação a memória e distúrbios psíquicos, é de suma importância relatar que há uma associação entre desequilíbrio do sistema colinérgico e o desenvolvimento estas disfunções (Madhavadas et al., 2015; Farruggia e Small, 2019). No modelo de administração de GMS, sabe-se que há um efeito neurotóxico, afetando diretamente o sistema colinérgico. Neste sistema, a enzima AChE desempenha papel importante, relacionada a processos de equilíbrio do sistema oxidante/antioxidante (Swamy et al., 2013).

A enzima AChE é responsável por realizar a hidrólise de acetilcolina (ACh) impedindo a continuidade da transmissão sináptica deste neurotransmissor. A ACh é um neurotransmissor de caráter essencial na transmissão colinérgica (Martini et al., 2015). O modelo de indução por GMS é conhecido por gerar disfunção neste sistema colinérgico, aumentando os níveis desta enzima. Este efeito causa uma disfunção que propicia no declínio de memória em animais, demonstrando a importância desta via no desenvolvimento de estudos frente fisiopatologia da obesidade (Madhavadas e Subramanian, 2015).

3.2.3. GMS e alterações bioquímicas no sangue

Dados na literatura demonstram que alterações metabólicas, como dislipidemia e níveis de glicose sanguínea, podem ser resultado do efeito de

toxicidade da indução com GMS em animais (Madhavadas e Subramainian, 2015; Quines et al., 2016a; Quines et al., 2018). Em pacientes obesos, as alterações metabólicas no sangue são os primeiros sinais de disfunção metabólica, resultante de alterações enzimáticas de certos órgãos (Nandipati et al., 2017).

O aumento do acúmulo de gordura do epidídimo, que é comumente verificada no modelo de indução por GMS em ratos, gera uma alteração no metabolismo do organismo, consequentemente, impacta nos níveis de triglicerídeos e glicose circulante (Heck et al., 2016), além de outros distúrbios em marcadores bioquímicos. A principal causa destes distúrbios é o dano que a indução com GMS gera no órgão central para manutenção da homeostase, fígado, que é muito suscetível a processos de estresse oxidativo (Meng et al., 2011). Ainda, há uma correlação do metabolismo de moléculas, como a de glicose, onde animais induzidos com GMS apresentavam concentrações sanguíneas de insulina mais altas do que animais controles (Nagata et al., 2006).

Como demonstrado por Sasaki-Hamada e colaboradores (2015), no modelo de indução por GMS, é possível verificar que os animais apresentam intolerância à glicose, e que este efeito tem relação com déficits cognitivos, uma comorbidade da obesidade neste modelo. Ainda, foi evidenciado que, este efeito frente a alterações nos níveis de glicose apresenta relação com a plasticidade sináptica e alterações em níveis de expressão de certas proteínas (Sasaki-Hamada et al., 2015). Assim, torna-se válido verificar os níveis de glicose sanguíneas em modelo de obesidade e comorbidades neuropsíquicas.

Adicionalmente, outro parâmetro metabólico que se encontra normalmente alterado em modelo de indução com GMS, são os níveis de triglicérides, normalmente elevados em relação a animais controle (Quines et al., 2018). Como demonstrado por Nam e colaboradores (2012), alterações na atividade da enzima isocitrato desidrogenase favorece a síntese de triglicérides. De fato, esta enzima encontra-se diminuída no modelo de GMS, com um consequente aumento na atividade da citrato sintase. Desta forma,

este modelo é conhecido por gerar um aumento nos níveis de triglicérides nos fígado e músculos, principalmente por favorecer fosforilação de “Mammalian Target of Rapamycin” (mTOR), com papel central no crescimento/proliferação/manutenção celular, estimulando a síntese de triglicérides (Quines et al., 2018).

3.3. Tratamentos farmacológicos

Uma série de estratégias médicas e cirúrgicas estão disponíveis para tratar a obesidade, além da combinação típica de dieta, exercício e outras modificações comportamentais. O tratamento primário da obesidade é embasado em prover a redução de peso corporal e tecido adiposo excessivo e os principais métodos incluem mudança de hábitos alimentares, atividades físicas e, em casos mais severos, o tratamento medicamentoso (Gadde e Allison, 2009).

As intervenções não cirúrgicas para a obesidade devem promover resultados de perda de peso a longo prazo, pois a maior porcentagem de pacientes obesos retorna ao peso elevado por falta de constância em dietas após procedimentos cirúrgicos. Este fator está associado, principalmente, pela dificuldade de adesão e por não haver mudança de pensamento frente a hábitos mais saudáveis (Elfhag e Rossner, 2005). Porém, quando há risco eminente a vida, faz-se necessário o uso de terapia farmacológica para reversão da obesidade.

A farmacoterapia deve ser considerada para pacientes com IMC ≥ 30 e 27 com comorbidades relacionadas ao peso, também sendo indicada para pacientes que não conseguem se beneficiar de outras abordagens e apresentam dificuldade de perda de peso a longo prazo. O princípio da classe de medicamentos antiobesidades aprovados incluem auxiliar na redução de ingestão calórica por aumento da saciedade, propiciando alcançar uma melhor conformidade com plano dietético (Gadde, 2014). Porém, um dos principais efeitos causados após interrupção do uso de medicamentos é a recuperação do peso.

Existem alguns medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade, como no caso do orlistat e fentermina, que são inibidores da lipase gástrica e pancreática, reduzindo absorção de gordura no intestino e diminuindo ingestão calórica. Estes apresentam bom perfil de segurança, porém os efeitos adversos causam diminuição de adesão ao tratamento, tais como gastrointestinais, dores de cabeça, além do fato que ao interromper o tratamento ocorre o efeito rebote com recuperação do peso. Outra agravante é que os pacientes devem utilizar em conjunto suplementos multivitamínicos diários para compensar absorção reduzida causada pelos fármacos (Yanovski e Yanovski, 2006; Gadde et al., 2018).

Ainda, existem outras diferentes classes de medicamentos, como: I) agonista de receptores da serotonina (lorcaserin); II) agonista do receptor do peptídeo 1 de glucagon (liraglutide); III) inibidor da lipase que diminui absorção de gordura (Xenical); IV) associações de medicamentos (fentermina associado a topiramato). Em relação a eficácia, nem os tratamentos farmacológicos nem os procedimentos cirúrgicos (balão intragástrico), são capazes de causar um efeito benéfico e persistente de perda de peso nos pacientes. Além disto, os tratamentos disponíveis costumam apresentar baixos índices de adesão e alta dificuldade dos pacientes em apresentar adaptação aos diferentes tipos de tratamento. Desta forma, a procura por alternativas terapêuticas tem grande importância, pelo impacto que a doença causa na vida dos acometidos (Gadde et al., 2018). Visto que o perfil da obesidade se associa a outras doenças, ainda há o fator de múltiplos tratamentos, aumentando proporção de efeitos adversos e interações medicamentos indesejáveis.

3.4. Compostos quinolínicos e orgânicos de selênio

Estudos de desenvolvimento de novos compostos orgânicos são amplamente utilizados na pesquisa em estudos experimentais, na tentativa de descobrir novos tratamentos em diferentes modelos. Dentre estes, pode-se destacar os derivados de quinolinas. As quinolinas foram descobertas pela primeira vez por Charles Gerhardt em 1934, presentes em alcaloides extraídos de árvores de Cinchona (Dewick et al., 2002). Elas podem ser encontradas

tanto em compostos de origem natural como sintética, tendo grande relevância na ação frente a malária (Vanderkerckhove e D'hooghe, 2015). Assim, estudos demonstram que esta classe apresenta inúmeras propriedades biológicas, tais como anti-inflamatórias (Wilhelm et al., 2014), antioxidantes tanto em estudos *in vitro* como *in vivo* (Bongarzone e Bolognesi, 2011; Murugavel et al., 2017; Wilhelm et al., 2017; Xia et al., 2017), antidiabetogênico e antiobesidade (Bongarzone e Bolognese, 2011; Arabiyat et al., 2017), antibacterianas (Eswaran et al., 2010), entre outras. Como demonstrado por Xia e colaboradores (2017), a adição do grupo N-metila ao anel quinolínico é de suma importância para a atividade apresentada por esta classe.

Além disso, Santos e colaboradores (2015) demonstraram que a classe de derivados quinolínicos não apresentava toxicidade hepática, gástrica e renal em animais, tornando-se assim segura para desenvolvimento de novos compostos. Partindo da classe quinolínica é possível realizar diversos estudos com adição de outros elementos químicos com intuito de potencializar os efeitos biológicos apresentadas pelos compostos desta classe.

Paralelamente, o selênio (Se) é um elemento químico, classificado como não metálico da família dos calcogênios. Descoberto por Berzelius em 1817, este elemento apresentava características tóxicas quando ingeridas em altas quantidades (Emsley, 2011). O Se tem papel importante nutricionalmente, uma vez que é um micronutriente envolvido em funções metabólicas e enzimáticas, além de funções fisiológicas relevantes frente enzimas antioxidantes, componentes celulares, resposta imune e fertilidade (Youn et al., 2008; Tondo et al., 2010; Comasseto, 2010; Schomburg, 2011; Duntas e Benvenga, 2015).

O Se é um elemento traço encontrado naturalmente na água e em determinados alimentos, como castanha-do-pará, em diferentes concentrações. Em relação a ingestão diária, recomenda-se uma dose diária de 55 mcg para adultos, podendo este valor variar para crianças e em mulheres grávidas (Institute of medicine, 1999-2001; FAO/OMS, 2001). Há estudos que o equilíbrio dos níveis de Se no organismo está criticamente associada a pré-disposição para o desenvolvimento de diversas doenças (Fairweather-Tait et al., 2011; Rayman, 2012; Wang et al., 2016).

O Se é um oligoelemento essencial em mamíferos podendo ser encontrado na forma orgânica e inorgânica. Em vegetais é encontrada principalmente como selenometionina com biodisponibilidade maior em ratos e humanos, podendo ser a principal fonte de Se para os seres vivos (Rayman et al., 2008). Por sua vez, a selenometionina é um precursor para a síntese de selenocisteína, sendo provavelmente a forma mais biologicamente ativa de Se (Stadtman, 1996; Papp et al., 2007; Rayman, 2012). Em suma, a síntese de selenoproteínas é diretamente impactada pela disponibilidade de Se (Finley, 2006), demonstrando novamente a importância da ingestão deste elemento.

O impacto dos níveis de Se em funções antioxidantes também está ligada a presença do mesmo em enzimas como a glutathione peroxidase e a tioredoxina redutase, conhecidas por proteger macromoléculas frente danos oxidativos (Trueba et al., 2004). Pode-se evidenciar com base no exposto que, compostos contendo este elemento em sua estrutura química podem apresentar papel estrategicamente importantes em tratamentos de certas doenças crônicas, comumente associadas a um desequilíbrio do sistema antioxidante (Garcia, 2009; Zhang, 2010; Pillai et al., 2014; Berr, 2012; Reis et al., 2017; Pinz et al., 2018). No mesmo sentido, estudos que avaliaram os tratamentos com compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura o Se demonstraram efeitos importantes, tais como anti-adipogêneses (Kim e Kim, 2018), anti-obesidade e protetor frente as complicações associadas a mesma em roedores (Quines et al., 2016a; Quine et al., 2016b).

Dentre os estudos com compostos orgânicos com Se, certos compostos podem ser destacados. Um derivado contendo Se, denominado Ebselen, apresentou diversos efeitos significativos, como por exemplo o efeito neuroprotetor, tanto em estudos *in vivo* e *in vitro* (Dawson et al., 1995; Namura et al., 2001; Imai et al., 2003). Este composto também foi testado em estudos clínicos, demonstrando potencial de melhora relativa em quadro clínico de pacientes com infarto isquêmico agudo e hemorragia subaracnóide (Yamaguchi et al., 1998).

Adicionalmente, o composto denominado disseleneto de difenila também apresenta propriedades biológicas em diferentes modelos, tais como

antioxidante e neuroprotetor (Rossato et al., 2002; Luchese et al., 2007; Bruning et al., 2012; Oliveira et al., 2013; Adedara et al., 2018). A vantagem do disseleneto de difenila frente ao Ebselen foi relacionada a uma menor toxicidade em estudos *in vivo* (Meotti et al., 2003). Como demonstrado por Bortollato e colaboradores (2012), o p-cloro-difenil disseleneto, um composto orgânico de Se, apresentou ação do tipo-antidepressiva e protetora frente déficit cognitivo no envelhecimento em ratos.

Sendo assim, a busca por compostos orgânicos contendo Se com atividades farmacológicas diversas é uma prática comum em estudos científicos, uma vez que dependendo da variação da estrutura química é possível causar melhorias nas atividades apresentadas. Nosso grupo de pesquisa tem dedicado atenção a estudos de um derivado de quinolina contendo um grupo organoselênio, o 4-PSQ. Este composto tem-se mostrado promissor em diversos modelos experimentais, como ilustrado na Figura 3.

O 4-PSQ foi estudado primeiramente por Savegnago e colaboradores (2013), demonstrando efeito antioxidante *in vitro*. Posteriormente, Pinz e colaboradores (2016), em um estudo *ex vivo*, demonstraram que 4-PSQ foi eficaz em reduzir os níveis de espécies reativas induzidas por óleo de cróton na orelha de camundongos e, na dose de 25 mg/kg, protegeu parcialmente frente a diminuição nos níveis de marcadores colorimétricos utilizados para avaliar a capacidade de neutralizar os radicais livres (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) e 2,2-azinobis-3-etil-benzotiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS)). Sequencialmente, Vogt e colaboradores (2018) evidenciaram que a administração do composto na dose de 10 mg/kg reduziu estresse oxidativo cerebral induzido por nitroprussiato de sódio em camundongos, e que o grupo fenilselanil na estrutura química do 4-PSQ é essencial para a atividade antioxidante.

Ademais, Pinz e colaboradores (2016) demonstraram o efeito do 4-PSQ como antinociceptivo, possivelmente agindo em nível central e periférico. A fim de avaliar o mecanismo do composto frente o efeito antinociceptivo agudo, Silva e colaboradores (2017) demonstraram que há um envolvimento dos sistemas serotoninérgicos, nitrérgicos e glutamatérgicos em modelo de

nocicepção em camundongos. O composto também apresentou efeitos anti-inflamatórios relevantes, uma vez que reduziu edema de pata induzido por formalina e de orelha induzida por óleo de cróton (Pinz et al., 2016). E ainda que reduz a migração celular, o acúmulo de exsudado pleural e a atividade da enzima mieloperoxidase, induzido por carragenina na cavidade pleural (Silva et al., 2017).

Tendo em vista os efeitos anti-inflamatórios do 4-PSQ, Voss e colaboradores (2018) demonstraram o efeito do composto em um modelo de dermatite atópica induzida por 2,4-dinitroclorobenzeno (DCNB) em camundongos. Neste estudo foi possível observar que o composto atenuou as lesões cutâneas, o comportamento de coçar, o inchaço de orelha e os níveis de espécies reativas de maneira semelhante ou melhor que a dexametasona, utilizado como controle positivo neste estudo.

Em relação a alterações comportamentais exibidas em modelos de doenças que afetam o SNC, o 4-PSQ foi capaz de atuar com ação do tipo-ansiolítica com o envolvimento do sistema glutamatérgico (Reis et al., 2017). Além disso, o composto protegeu contra o comportamento tipo-ansioso e no déficit cognitivo em um modelo de Doença de Alzheimer induzido pelo peptídeo β -amiloide em camundongos (Pinz et al., 2018). Já em um modelo de *Drosophila melanogaster* o 4-PSQ atuou prevenindo o dano cognitivo em um modelo de doença de Parkinson, com seu efeito dependente da concentração (Freitas et al., 2018).

Mais recentemente, nosso grupo de pesquisa evidenciou a capacidade do 4-PSQ em restaurar os danos oxidativos causados pelo envelhecimento, e o efeito do composto está diretamente relacionado ao seu efeito antioxidante. Foi sugerido que o aumento nos níveis de selênio após o tratamento com o composto pode ter contribuído para restaurar os danos causados pela idade em ratos (Luchese et al., 2020).

Uma característica importante a ser avaliada no desenvolvimento de novos compostos é frente seu efeito tóxico. Neste sentido, o composto 4-PSQ não demonstrou toxicidade renal e hepática nas doses de 25 e 50 mg/kg (Pinz et al., 2016; Reis et al., 2017) e não apresentou alterações em parâmetros de

estresse oxidativo cerebral e hepático. Em um tratamento sub-crônico, na dose de 1 mg/kg, o composto não modificou parâmetros bioquímicos renal e hepático (Pinz et al., 2018).

Resumidamente pode-se destacar as seguintes atividades do composto 4-PSQ: I) proteção contra danos causados pelo envelhecimento (Barth et al., 2019; Luchese et al., 2020); II) antioxidante (Vogt et al., 2018); III) proteção contra lesões do tipo dermatite atópica (Voss et al., 2018); IV) prevenção contra o declínio cognitivo em um modelo de doença de Alzheimer (Pinz et al., 2018); V) atividade ansiolítica (Reis et al., 2017); VI) efeito antinociceptivo e anti-inflamatório (Silva et al., 2017).

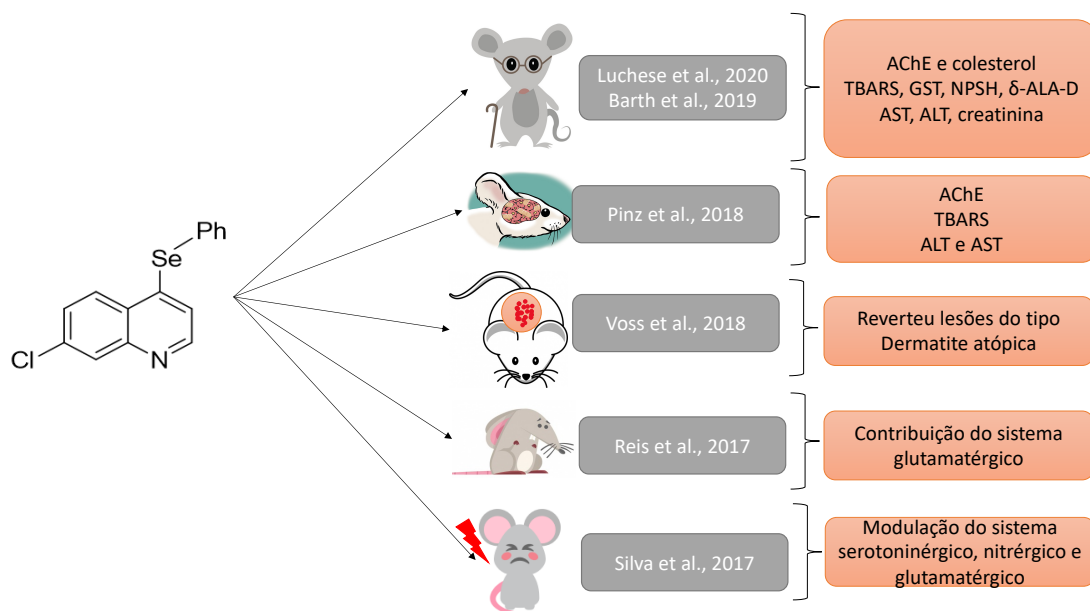


Figura 5. Representação esquemática dos efeitos do tratamento com composto 4-PSQ em diferentes modelos experimentais. Abreviaturas: AChE (acetilcolinesterase); TBARS (espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico); GST (glutathione S-transferase); δ -ALA-D (ácido delta amino levulinico); AST (aspartato aminotransferase); ALT (alanina aminotransferase). Autoria própria do autor.

Tendo em vista que há uma relação direta entre a fisiopatologia da obesidade com desequilíbrio do sistema antioxidante, um composto que seja capaz de atuar revertendo este parâmetro, como no caso do 4-PSQ (Pinz et al., 2016), poderia ser promissor em um modelo experimental desta enfermidade.

Apesar do progresso significativo, a obesidade continua sendo um desafio à saúde pública e merece esforços de pesquisa urgentes para estabelecer uma base neuropatofisiológica e, assim, tratar a doença como um todo, incluindo suas comorbidades. Neste contexto é razoável esperar que, considerando os danos causados pela administração neonatal de GMS em ratos e o possível efeito protetor de compostos contendo Se, esta classe de compostos torne-se uma alternativa terapêutica relevante no tratamento da obesidade induzida pelo GMS, assim como para suas comorbidades.

4. Resultados

Os resultados que fazem parte da dissertação estão apresentados sob a forma de manuscrito, anexado sequencialmente. As seções materiais e métodos, resultados, discussão e referências encontram-se no próprio manuscrito e representam a íntegra desse estudo.

As referências são referentes apenas às citações que aparecem nos itens introdução e revisão de literatura desta dissertação.

O manuscrito está estruturado de acordo com as normas da revista "*Psychopharmacology*" a qual está submetido.

4.1. Manuscrito

The neurotherapeutic role of a selenium-functionalized quinoline in hypothalamic obese rats

Karline C. Rodrigues^a, Cristiani F. Bortolatto^b, Ketlyn P. da Motta^a, Renata L. de Oliveira^a,
Jaini J. Paltian^a, Roberta Krüger^c, Silvane S. Roman^d, Silvana P. Boeira^e, Diego Alves^c,
Ethel A. Wilhelm^{a*&}, Cristiane Luchese^{a*&}

[&] equal contribution

^a Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Laboratório de Pesquisa em Farmacologia Bioquímica (LaFarBio), Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN), Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), CEP 96010-900 Pelotas, RS, Brasil.

^b Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN), Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), CEP 96010-900 Pelotas, RS, Brasil.

^c Programa de Pós-graduação em Química, Laboratório de Síntese Orgânica Limpa - LASOL, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), P.O. Box 354, 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

^d Universidade Regional Integrada, Campus Erechim, CEP 99700-000, RS, Brazil.

^e Laboratório de Avaliações Farmacológicas e Toxicológicas Aplicadas às Moléculas Bioativas, LaftamBio Pampa, Universidade Federal do Pampa, CEP 97650-000 Itaqui, RS, Brazil.

***Address for correspondence**

Cristiane Luchese - Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, CCQFA, UFPel, Campus Capão do Leão, Pelotas, CEP 96010-900, RS, Brasil; E-mail: cristiane_luchese@yahoo.com.br; Phone: 55-53-32757233.

Ethel Antunes Wilhelm - Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, CCQFA, UFPel, Campus Capão do Leão, Pelotas, CEP 96010-900, RS, Brasil; E-mail: ethelwilhelm@yahoo.com.br; Phone: 55-53-32757356.

Abstract

Obesity is considered one of the major global health problems and increases the risk of several medical complications, such as diabetes and mental illnesses. The present study investigated the effect of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline (4-PSQ) on obesity parameters, behavioral and neurochemical alterations in hypothalamic obese rats. Male Wistar rats received subcutaneous neonatal injections of monosodium glutamate (MSG, 4g/kg) or saline. After the Lee Index evaluation, rats were divided into groups and treated with 4-PSQ (5 mg/kg, intragastric route) or canola oil once a day (post-natal days – PND 60→76). Open-field, elevated plus maze, forced swimming, object recognition/location memory and step-down inhibitory avoidance tasks were conducted from PND 66 to 74. At PND 76, rats were euthanized and epididymal fat, blood, cerebral cortex, and hippocampus were removed. Blood biochemical parameters and cortical/hippocampal acetylcholinesterase (AChE) and Na^+/K^+ -ATPase activities were assessed. MSG increased Lee Index, characterizing the chemically-induced hypothalamic obesity model. 4-PSQ reverted the increases on the epididymal fat amount, blood glucose and triglyceride levels caused by MSG exposure. 4-PSQ restored anxiety-like and depression-like behaviors induced by neonatal administrations of MSG. Memory deficits found in MSG-obese rats were reverted by treatment with 4-PSQ. The neurochemical alterations produced by MSG evidenced by stimulation of Na^+/K^+ -ATPase and AChE activities in the cerebral cortex and hippocampus of rats were restored by 4-PSQ treatment. In summary, 4-PSQ therapy ameliorated hypothalamic obesity-related parameters, as well as psychiatric symptoms, cognitive impairments and neurochemical alterations found in obese rats.

Keywords: monosodium glutamate; depression; anxiety; memory deficits; Na^+/K^+ -ATPase.

Abbreviations

4-PSQ, 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline; MSG, monosodium glutamate; PND, post-natal days; AChE, acetylcholinesterase, CNS, central nervous system; LTM, short-term memories; STM, long-term memories; LM, location memory; TG, triglyceride; AcSCh, acetylthiocholine; ATP, adenosine triphosphate, Pi, inorganic phosphate; MCH, melanin-concentrating hormone; ROS, oxygen species.

1. Introduction

Obesity can be defined as the accumulation of excessive amounts of body fat, and it is considered one of the major global health problems. While obese, patients may develop several chronic complications, such as cardiovascular diseases, musculoskeletal disorders and cancer (WHO 2016). Obesity also increases the risk of developing insulin resistance and *diabetes mellitus*. In this context, cerebral insulin resistance causes hyperphagia, anxiety-like and depression-like behaviors and dopaminergic system impairment (Kleinridders and Pothos 2019). Indeed, Grigolon et al. (2019) supported a bidirectional relationship between *diabetes mellitus* and mood disorders. Moreover, obese subjects often show deficits in memory, learning and executive functions (Agusti et al. 2018a). Therefore, obesity is a significant risk factor and it contributes to increase morbidity and mortality.

Obesity management usually involves changes in lifestyle, including appropriate diet and increase of energy expenditure by physical exercises. Anti-obesity drugs are of great interest as adjunctive support, especially when lifestyle modification has failed (Cheung et al. 2013). However, several drugs have been withdrawn from the market, and many obese patients have few treatment options due to the costs, undesirable adverse effects and minimal weight loss associated with the current anti-obesity drugs (Cheung et al. 2013; Rosa-Goncalves and Majerowicz 2019). In this way, experimental models with rodents sharing characteristics of human obesity remain indispensable for discovering, validating and optimizing novel therapeutics for their safe use (Kleinert et al. 2018).

Monosodium glutamate (MSG) is a sodium salt used as a flavor enhancer in processed food products (Wu et al. 2013) to boost their palatability. Neonatal administration of MSG is considered one of the most studied models for obesity induction in rodents, being widely used in pre-clinical studies for the discovery of new treatments against obesity and its complications (Quines et al. 2016a; Rosa et al. 2015; Wu et al. 2013). At the early stage of life, MSG penetrates the central nervous system (CNS) due to the lack of a fully developed blood-brain barrier (Ribeiro 2009). The consequent excess of neuronal stimulation leads to

oxidative stress and neuronal death in important hypothalamic nuclei, *i.e.* the arcuate nucleus and adjacent areas (Guimaraes et al. 2017). Since the hypothalamus is a pivotal structure for the control of body mass and energy metabolism (Ribeiro 2009), lesions to it may trigger altered balance of the autonomic nervous system activity and hormonal dysfunction in adult life (Guimaraes et al. 2017). Several negative consequences are found in rats during adulthood following neonatal exposure to MSG, such as memory deficits, and anxiety-like and depression-like behaviors (Quines et al. 2014), which fit with human obesity.

Selenium is an essential trace element and also deserves special attention for its protective role against obesity and related metabolic disorders. Regarding this, a negative correlation between obesity and dietary selenium intake has been reported (Wang et al. 2016). Selenate (inorganic selenium) prevented adipogenesis through induction of selenoprotein S and attenuation of endoplasmic reticulum stress (Kim and Kim 2018). In addition, organoselenium compounds have shown promise for the treatment of obesity and its complications in rodents (Quines et al. 2016a; Rosa et al. 2015). In parallel, quinoline derivatives have been described as potential anti-obesity candidates by acting as pancreatic lipase inhibitors (Arabiyat et al. 2017).

Here, we focused our attention on a selenium functionalized quinoline, 7-chloro-4-(phenylselenanyl) quinoline (4-PSQ), which has shown beneficial effects experimental rodent models for diseases that affect the CNS (Barth et al. 2019; Reis et al. 2017). In view of the notorious effects of selenium-based compounds and quinoline derivatives, the objective of the present study was to investigate the potential of 4-PSQ as a new candidate for the treatment of obesity and its comorbidities – anxiety-like behavior, depression-like behavior and cognitive deficits - by using the MSG model in rats.

2. Material and methods

2.1 Chemicals and reagents

4-PSQ (Fig. 1) was prepared and characterized by a previously describe method (Duarte et al. 2017). The chemical purity of 4-PSQ (99.9%) was determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS). All other chemicals, including MSG, were of analytical grade and obtained from standard commercial suppliers.

2.2 Animals

The experiments were carried out using male newborn Wistar rats obtained from a local breeding colony. Rats were kept in a separate animal room, in controlled conditions with a constant temperature ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$) and a 12 h light/dark cycle (with the light on at 6:00 a.m.). Rats had free access to water and food. At the end of the experimental protocol, the measures of body weight ranged from 250 to 350 g. The experiments were approved by the Committee on Care and Use of Experimental Animal Resources, Federal University of Pelotas, Brazil (CEEAA 8358-2017), following the National Institutes of Health guide for the care and use of laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978). All efforts were made to minimize animal suffering and reduce the number of rats used in the experiments.

2.3 Exposure protocol

The experimental design is illustrated in Fig. 1. As described by a previous MSG study (Dolnikoff et al. 2001) with a minor modification, the pups received daily administrations of MSG (4 g/kg, by subcutaneous (s.c) route) or 0.9 % saline (1 ml/kg, the vehicle) (from 5th to 14th day after birth), totaling ten administrations (Balbo et al. 2000; Nardelli et al. 2011). Rats were weaned on postnatal day (PND) 21. On PND 59, the Lee index was recorded by measuring body weight and nasal-anal length. The Lee index was used to evaluate the growth performance of rats and obesity development. It was calculated using the formula: $\sqrt[3]{\text{Body weight (g)} / \text{Naso-anal length (cm)}}$; and rats with a score of ≥ 0.3 were considered obese (Bernardis and Patterson 1968).

From PND 60 to 76, rats were treated with 4-PSQ (5 mg/kg, dissolved in canola oil) or canola oil (1 ml/kg, vehicle) by intragastric (i.g.) route, resulting in the following

experimental groups: Group I: Saline + oil; Group II: saline + 4-PSQ; Group III: MSG + oil; and Group IV: MSG + 4-PSQ (6-7 rats/group). The 4-PSQ dose was chosen based on a previous study performed by our research group (Barth et al. 2019; Luchese et al. 2020). Within this period, thirty minutes after 4-PSQ treatment, behavioral tests were performed on alternate days: open field, elevated plus maze, forced swimming, object recognition and location, and step-down inhibitory avoidance tasks. At the end of the experimental protocol (PND 76), rats were anesthetized with isoflurane. During the experimental protocol period, the animal's weight, in grams, was also evaluated. Blood was collected by cardiac puncture for estimation of biochemical parameters. After, epididymal fat was removed and weighed to calculate its relative weight by the formula: *Epididymal fat (g)/ Body weight (g)*. Also, the cerebral cortex and hippocampus were removed and dissected for determination of acetylcholinesterase (AChE) and Na^+/K^+ -ATPase activities.

2.4 Behavioral tests

One a blinded observer to treatment performed the behavioral analyses in real-time by hand. The tests were performed in the following sequence: open-field, elevated plus maze, forced swimming, object recognition and location, and step-down inhibitory avoidance tasks.

2.4.1 Open-field test

Rats were submitted to open-field test on PND 66. Open-field apparatus was made of plywood and surrounded by 30 cm-high walls. The floor of the apparatus (40 × 40 cm) was divided into 9 quadrants (3 × 3). Each animal was placed individually at the center of the open-field and observed for 6 min. The number of segments crossed with the four paws and the number of rearing on hind limbs were recorded to express locomotor and exploratory activities, respectively (Walsh and Cummins 1976).

2.4.2 Elevated plus maze test

The elevated plus maze test was also performed on PND 66, shortly after the open-field test. This test is widely validated to determine anxiety-like related behaviors in rodents

(Pellow et al. 1985). The apparatus consists of four arms, two closed arms and other two opposed open arms (50 x 10 cm) mounted at an angle of 90°, all facing a central platform (10 x 10 cm) elevated 50 cm from the floor. Each rat was placed individually in the center of the apparatus facing one of the open arms. The number of entries into either open or closed arms and the time in each type of arm was measured for 5 minutes. The data were expressed as percentage of entries (with the four paws) into, and percentage time spent on the open arms.

2.4.3 Forced swimming test

The forced swimming test was carried out using the method described (Porsolt et al. 1979). On PND 67, a pre-training session was performed, where rats were individually placed for 15 min in open cylinders (45 cm high x 20 cm diameter) containing water (23 cm) at $25 \pm 1^\circ\text{C}$. The rats were then dried and warmed by a lamp and returned to their cages. Twenty-four hours later (PND 68), the test session was performed. Rats were placed again in the apparatus and the duration of immobility (s) was recorded for 6 min. Each rat was recorded as immobile when floating motionless or making only those movements necessary to keep its head above water.

2.4.4 Object recognition and object location tasks

The object recognition task was performed in the open-field apparatus (Stangherlin et al. 2009). This task is used to evaluate the short-term (STM) and long-term (LTM) memories in rodents. All objects were made of plastic material, with primary colors (blue, red and yellow), of different forms, and too heavy to be moved by rats. On PND 69, each animal was submitted to a habituation session and left to explore the apparatus freely for 5 minutes, in the absence of objects. Afterward, four objects were used: A1, A2, B and C. During the training (PND 69), rats were placed in the apparatus containing two identical objects (A1 and A2) for 5 min. Exploration was defined when the animal directed its nose within 2 cm of the object while looking, sniffing or touching it. The STM of rats was evaluated 1.5 h after the training session in the presence of a familiar object (A1) and a

new object (B). Total time spent exploring each object was determined. The LTM was performed 24 h after the training session (PND 70), where rats were placed to explore a familiar object (A1) and a new object (C) for 5 min and total time spent in exploring each object was also determined. The objects were positioned in two adjacent corners, 9 cm from the walls of the apparatus.

The location memory (LM) was performed 4 h after the LTM. For this, object C was moved to a location that was diagonally opposite to object A1, and the rat was left in the apparatus for 5 min for exploration (Dix and Aggleton 1999). The time spent exploring new and familiar object locations was recorded.

Data were expressed as a percentage of the exploratory preference and calculated according to the equations: $Training = A2/(A1 + A2) \times 100$; $STM = B/(A1 + B) \times 100$; $LTM \text{ or } LM = C/(A1 + C) \times 100$.

2.4.5 Step-down inhibitory avoidance

The step-down inhibitory avoidance task investigates non-spatial long-term aversive memory in rodents. The procedure was carried out as described by a previous study (Sakaguchi et al. 2006), with modification in electric shock intensity and exposure time. During training session (PND 73), each animal was placed on the platform and when it stepped down and placed its four legs on the grid, an electric stimulus (0.6 mA) was delivered for 2 s. The test session was performed 24 h (PND 74) after the training session. Each rat was placed again on the platform and the transfer latency time (s) (i.e., time took to step down from the platform) was registered, but the electric shock was not delivered. The cut-off for transfer latency time was 300 s.

2.5 Ex vivo assays

Blood glucose and triglyceride (TG) levels were measured by Bioclin® Kits. The ratio of variation in the animal's weight along the experimental protocol was expressed in grams.

Cerebral cortex and hippocampus were dissected, washed with cold saline solution and submitted to tissue homogenization for determination of AChE and Na⁺/K⁺-ATPase activities. Cerebral structures were separated in two hemispheres in order to submit each sample to all neurochemical determinations. The right hemispheres were homogenized in 0.25 M sucrose buffer (1:10, w/v) and centrifuged at 900 × g for 10 min, and the supernatant fraction was used for the determination of AChE activity. The left hemispheres were homogenized in 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 (1:10, w/v). The homogenate was centrifuged at 900 × g for 10 min at 4°C, and the supernatant fraction was used for the determination of Na⁺, K⁺ ATPase activity.

2.5.1 AChE activity

The AChE activity was measured in accordance with a method previously described in the literature (Ellman et al. 1961), with some modifications. Enzyme activity was measured spectrophotometrically at 412 nm, using acetylthiocholine (AcSCh) as a substrate. Results are expressed as μmol AcSCh/h/mg protein.

2.5.2 Na⁺/K⁺-ATPase activity

For Na⁺/K⁺-ATPase activity assay, a reaction mixture was used containing supernatant, 3 mM MgCl₂, 125 mM NaCl, 20 mM KCl and 50 mM Tris/HCl pH 7.4, in a final volume of 500 μl. The reaction was initiated by the addition of 3 mM adenosine triphosphate (ATP). Control samples were carried out under the same conditions with the addition of 0.1 mM ouabain. The samples were incubated at 37°C for 30 min and incubation was stopped by adding trichloroacetic acid solution (10 %) with 10 mM HgCl₂. Enzyme activity was calculated from the difference between amounts of inorganic phosphate (Pi) found after incubation in the absence and presence of ouabain. The color reaction was assayed spectrophotometrically at 650 nm (Fiske and Subbarow 1925). Results were expressed as nmol Pi/mg protein/min.

2.5.3 Protein determination

The protein concentration was measured by the Bradford method (Bradford 1976), using bovine serum albumin (1 mg/ml) as the standard.

2.6 Statistical analysis

Data were analyzed by GraphPad Prism® software using a two-way Analysis of Variance (ANOVA) followed by Newman-Keuls. For the Lee index, an unpaired t-test was selected. Results were expressed as the mean $\pm$ standard error of the mean (S.E.M.). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

3. Results

3.1 Metabolic parameters

The Lee index is demonstrated in Fig 2A. Rats that received neonatal injections of MSG had a Lee index higher than 0.3 at PND 59, being statistically different from the control group [Unpaired t-test; $df = 18$, $t = 9.21$, $p = 0.0001$].

Absolute body weights at the beginning and end of the study are shown in Table 1. There was no significant difference between the groups. Relative weights of the epididymal fat are demonstrated in Fig 2B. Results revealed that MSG-treated mice accumulated greater amounts of epididymal fat (around 67%), when compared with the control group. Treatment with 4-PSQ was effective against the increase of relative weight of the epididymal fat in MSG-treated rats. No change in relative weight of the epididymal fat was observed in rats treated only with 4-PSQ. [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; interaction: $F_{(1,24)} = 19.73$, $p = 0.0002$].

Absolute weights of the epididymal fat pads are presented in Fig 2C. MSG administration increased the absolute weights of the epididymal fat pads (43%), when compared with the control group. Treatment with 4-PSQ was effective against the increase in this parameter. No change in absolute weights of the epididymal fat was observed in rats treated only with 4-PSQ. [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; interaction: $F_{(1,24)} = 8.003$, $p = 0.0093$].

The effects of treatments on blood glucose and TG levels in rats are shown in Table 1. Results demonstrated that the induction with MSG increased glucose (around 61 %) and TG levels (around 177%), when compared with the control group. 4-PSQ treatment reverted levels of glucose and TG of rats exposed to MSG. No change in glucose and TG levels was observed in rats treated only with 4-PSQ. [For glucose levels - Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; main effect of 4-PSQ: $F_{(1,24)} = 5.526$, $p = 0.0273$; main effect of MSG: $F_{(1,24)} = 11.11$, $p = 0.0028$], [For TG levels - Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 11.87$, $p = 0.0021$].

3.2 Open-field test

Table 1 demonstrates the number of crossings and rearing of rats in the open-field test. There were no differences in the number of crossings and rearing among groups. [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 1.673$, $p = 0.2081$ for number of crossings] and [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 2.076$, $p = 0.1626$ for number of rearing].

3.3 Elevated plus maze test

Fig 3 shows the effects of treatments on the behavioral parameters in the elevated plus maze test in rats. Neonatal MSG administration reduced (around 95%) the time spent in the open arms, when compared with the control group (Fig 3A). Treatment with 4-PSQ significantly reverted the decrease on time spent in the open arms induced by MSG (Fig 3A). No change on time spent in the open arms was observed in rats treated only with 4-PSQ (Fig 3A). [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 4.706$, $p = 0.0402$].

MSG administration decreased the open arms entries (around 99%), when compared with the control group (Fig 3B). Treatment with 4-PSQ was effective to restore the decrease of open arms entries caused by MSG (Fig 3B). 4-PSQ *per se* did not show open arms entries (Fig 3B). [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 12.33$, $p = 0.0018$].

3.4 Forced swimming test

Fig 4 demonstrates the effects of treatments on the time spent in immobility posture of rats in the forced swimming test. MSG administration increased the immobility time (around 338%), when compared with the control group. 4-PSQ treatment was able to repair the depression-like behavior induced by MSG in rats. No statistical difference was observed after treatment with 4-PSQ *per se*. [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 59.09$, $p = 0.0001$].

3.5 Object recognition and location tasks

The effects of treatments of on STM, LTM, and LM are shown in Fig 5. In the training phase of the object recognition task, there was no difference in the exploratory preference of objects among groups (Fig 5A). [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 0.2711$, $p = 0.6073$].

In the probe test, MSG did not change exploratory preference of the new object on STM (first trial), when compared to the control group (Fig 5B). However, rats treated with MSG had a decrease (around 40% for LTM and around 32 % for LM) in the exploratory preference of the new object and 4-PSQ restored this reduction (Fig 5C and 5D, respectively). 4-PSQ alone did not modify the exploratory preference for the new object in rats (Fig 5B, 5C and 5D). [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 6.181$, $p = 0.0203$ for STM], [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 19.36$, $p = 0.0002$ for LTM] and [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 10.50$, $p = 0.0035$ for LM].

3.6 Step-down inhibitory avoidance task

Fig. 6 illustrates the effects treatments on the step-down inhibitory avoidance task in rats. In the training session, there was no difference in the transfer latency time among the

experimental groups. [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 0.07377$, $p = 0.7882$].

In the test session, MSG decreased (around 93%) the transfer latency time and treatment with 4-PSQ significantly restored this reduction, when compared with the control group. Treatment with 4-PSQ alone did not alter the transfer latency time. [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 9.082$, $p = 0.0062$].

3.7 AChE activity

Fig. 7A and 7B show the effects of treatments on AChE activity in cerebral cortex and hippocampus of rats, respectively. Results demonstrated that neonatal MSG injections increased the AChE activity in the cerebral cortex (around 523%) and hippocampus (around 1134 %) of rats, when compared with the control group (Fig 7A and 7B, respectively). 4-PSQ treatment significantly restored the increase of AChE activity in the cerebral structures caused by MSG (Fig 7A for cerebral cortex and 7B for hippocampus). No change on the cerebral AChE activity was verified after the treatment only with 4-PSQ (Fig 7A for cerebral cortex and 7B for hippocampus). [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 360.7$, $p = 0.0001$ for cerebral cortex] and [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 73.64$, $p = 0.0001$ for hippocampus].

3.8 Na⁺/K⁺-ATPase activity

Fig. 8A and 8B demonstrate the effects of treatments on Na⁺/K⁺-ATPase activity in the cerebral cortex and hippocampus of rats, respectively. Neonatal MSG administration increased the activity of the Na⁺/K⁺-ATPase in the cerebral cortex (around 198%) and hippocampus (around 124 %) of rats, when compared with the control group (Fig 8A and 8B, respectively). Results showed that treatment with 4-PSQ restored the enzyme activity to normal levels in the cerebral cortex and hippocampus of rats (Fig 8A and 8B, respectively). Treatment with 4-PSQ *per se* did not change the Na⁺/K⁺-ATPase activity in the cerebral structures (Fig 8A for cerebral cortex and 8B for hippocampus). [Two-way

ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 18.09$, $p = 0.0003$ for cerebral cortex] and [Two-way ANOVA + Newman-Keuls test; MSG X 4-PSQ interaction: $F_{(1,24)} = 11.72$, $p = 0.0022$ for hippocampus].

4. Discussion

The high prevalence rates of obesity and its (neuro)comorbidities have encouraged us to search for a new anti-obesity and neuroprotective candidate. The present study demonstrated, for the first time, the action of 4-PSQ, a quinoline derivative containing selenium, in an obesity model caused by neonatal MSG exposure in adult rats. Additionally, 4-PSQ restored anxiety-like and depression-like symptoms, as well as cognitive impairments in adult rats. In addition, our findings demonstrated that 4-PSQ restored the AChE and Na^+/K^+ -ATPase activities in the cerebral cortex and hippocampus of rats.

Different species of rodents exposed to MSG develop the syndrome of hypothalamic obesity, which is associated with a dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis culminating in reduced growth, hypogonadism, fat accumulation and high serum levels of corticosteroids (Bray and York 1979). In accordance with several studies, we demonstrated that MSG administrations in neonatal rats caused significant increases in obesity parameters during adult life, as evidenced by a higher Lee Index and large amounts of accumulated epididymal fat (Guimaraes et al. 2017; Quines et al. 2016a; Quines et al. 2014; Rosa et al. 2015). In the current study, rats exposed to MSG also exhibited blood biochemical changes, such as elevated TG and glucose levels. Indeed, MSG can cause metabolic alterations as dyslipidemia and/or glucose metabolism impairments (Madhavadas and Subramanian 2015; Quines et al. 2016a; Quines et al. 2018; Sasaki-Hamada et al. 2015).

Our data revealed that repeated treatment with 4-PSQ was effective in reducing fat deposit, as well as normalizing blood glucose and TG levels in rats induced by MSG. These pioneering findings demonstrate the beneficial effects of 4-PSQ against disturbances of metabolic profile in obese rats. Importantly, this is the first study that demonstrates the

effect of 4-PSQ on an obesity model. Previous studies have proposed quinoline-based compounds as selective antagonists of the melanin-concentrating hormone (MCH) receptor (Warshakoon et al. 2006; Wu et al. 2014) and as adipogenesis suppressant *in vitro* (Zou et al. 2014). It is also important to note that an organic (phenyl) portion containing selenium has been introduced into the chemical structure of the compound. Interestingly, an inverse association of body mass index with serum selenium concentrations has been found in men and women (Zhong et al. 2018). Also, *p*-chloro-diphenyl diselenide, a synthetic organoselenium compound, is known to reduce body weight and modulate hypothalamic neuropeptides in lean rats (Bortolatto et al. 2017), as well as stabilizing metabolic function in MSG-obese rats (Quines et al. 2016a; Quines et al. 2018).

A reciprocal link has been established between psychiatry disorders and obesity. These conditions are marked by shared structural and functional abnormalities in brain regions related to cognitive and/or affective processing, as well as alterations in several interacting biological networks (Soczynska et al. 2011). As previously demonstrated (Onaolapo et al. 2017; Quines et al. 2014; Rosa et al. 2016), our results showed that MSG caused an anxiety-like behavior in rats. This higher level of anxiety-like behavior can be related to different factors resulting from MSG neurotoxicity, including alterations in GABAergic and serotonergic systems (Rosa et al. 2016). Anxiety-like behavior in MSG obese rats has also been associated with increased levels of plasmatic corticosterone, suggesting sensitization of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity (Guimaraes et al. 2017).

Of particular importance, our data demonstrated that the repeated treatment of obese MSG rats with 4-PSQ reversed the anxiety-related behavior. This finding is reinforced by a study (Pinz et al. 2018) in which 4-PSQ (via antioxidant mechanisms) protected against anxiety-like symptoms in mice submitted to an amyloid beta (A β) fragment-induced neurodegenerative disorder model. Furthermore, it is known that 4-PSQ *per se* elicits anxiolytic-like action probably mediated by the glutamatergic system (Reis et al. 2017). Regarding this, anxiety-like behavior in mice exposed to MSG is related with an increase in brain glutamate levels (Onaolapo et al. 2017), which, in turn, could result in high levels of

reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial dysfunctions. Considering an existing relationship between anxiety-like behavior and redox imbalance (Salim et al. 2010), and the well documented contribution of oxidative stress in MSG-induced toxicity (Rosa et al. 2018; Sadek et al. 2016; Villagarcia et al. 2018), we suggest that the antioxidant action of 4-PSQ could contribute to reduce the glutamatergic excitotoxicity triggered by MSG, and thus the subsequent impairments in behavioral and emotional disorders.

Exposure to MSG has also been linked to the emergence of depression-like behavior in rodents. As could be seen from experimental data collected in the forced swimming test, MSG caused depression-like behavior in obese rats, represented by a longer time spent in a typical posture of immobility. In agreement with this finding, Quines et al (2014) demonstrated that MSG-injected rats are more susceptible to develop depression-like behavior and present increased [³H]5-HT uptake in the cerebral cortex. Mental health can be prejudiced in obese people, since overweight causes atrophy in the frontal lobes (Raji et al. 2010), being able to modify many social conditions. Surely, depressive disorder is among the mood disorders related to obesity (Soczynska et al. 2011). SSRIs may be considered for the management of certain subgroups of obese patients with comorbid conditions, such as depression, binge eating disorder and type 2 *diabetes mellitus* (Appolinario et al. 2004). Experimentally, there are reports about the influence of antidepressants on body weight and/or depression-like symptoms in obese rodents. For example, body weight in female mice treated with MSG was decreased by fluoxetine (Kaur and Kulkarni 2001). In parallel, depression-like behavior and biochemical alterations in obese mice subjected to chronic unpredictable mild stress were reverted by escitalopram (Kurhe et al. 2014). Further, depression-like symptoms (e.g. increased immobility time) and reduced hippocampal 5-HT concentration in high-fat diet-induced obese mice were also prevented by escitalopram (Kurhe et al. 2017).

The present study demonstrated that 4-PSQ therapy was effective in reversing depression-like related behavior in MSG rats. Obesity and mood disorders are chronic low-grade pro-inflammatory states with abnormalities in key effector proteins of the pro-inflammatory

cascade (Soczynska et al. 2011). In addition to its role as an antioxidant, 4-PSQ also has antinociceptive and anti-inflammatory effects in mice, and has been found to modulate serotonergic, nitrenergic, and glutamatergic systems (Silva et al. 2017).

Several data indicate that obesity and metabolic dysfunction are both correlated with increased rates of cognitive decline (Agusti et al. 2018b; Farruggia and Small 2019). Besides, obese individuals have an increased risk of developing neurodegenerative conditions, such as Alzheimer Disease (AD). In this context, anti-inflammatory and anti-obesity drugs could be useful for the management of cognitive decline (Solas et al. 2017). Researchers have demonstrated MSG-treated Wistar rats exhibit marked cognitive malfunctions and hippocampal synaptic plasticity impairments, which are partially related to deficits in glutamatergic pre- and post-synapses (Sasaki-Hamada et al. 2015). Here, rats had impaired performance in memory tasks as a consequence of neonatal MSG exposure. Indeed, memory deficits were found in obese rats during the evaluation of LTM (object recognition test), spatial memory (object location test) and aversive memory (step-down inhibitory avoidance task). Our results are supported by other experiments designed to estimate memory impairments in rodents exposed to MSG (Madhavadas and Subramanian 2015). It should also be noted that memory deficits found in the present study were accompanied by a stimulation of both cortical and hippocampal AChE activities in obese MSG rats. In light of this, overstimulation of hippocampal AChE activity has already been described for MSG-treated rodents (Madhavadas and Subramanian 2015), which predicts a reduction of acetylcholine availability in the synaptic cleft, a neurotransmitter of particular importance in cognition.

Interestingly, the treatment with 4-PSQ reversed the emergence of cognitive deficits induced by MSG in rats as well as prevented the stimulation of AChE activity in the cerebral cortex and hippocampus. Thus, the neuroprotective effects of this selenium-based quinoline can be partially explained by its ability to modulate the brain AChE activity as already demonstrated in previous studies (Barth et al. 2019; Pinz et al. 2018). In fact, 4-PSQ has demonstrated restoring effects on the cognitive impairments caused by aging by

modulating synaptic plasticity, cholinergic system and cholesterol levels in rats (Barth et al. 2019). Moreover, the anticholinesterase and antioxidant effects of 4-PSQ seem to be protective factors against learning and memory impairments in an AD model (Pinz et al. 2018). We also believe that the well-described anti-inflammatory actions of 4-PSQ and its capacity of modulate the glutamatergic system (Silva et al. 2017) could reinforce its memory enhancer action, a hypothesis to be further examined.

In the present study, not only AChE but also the cortical and hippocampal Na^+/K^+ -ATPase activities suffered the impact of MSG exposure. Na^+/K^+ -ATPase is shown to be affected by MSG in different tissues of rodents such as liver, pancreas, and brain (de Oliveira et al. 2011; Liu et al. 2008; Quines et al. 2016b). A stimulation of hippocampal Na^+/K^+ -ATPase in MSG rats was also demonstrated previously (Rosa et al. 2015). Excess glutamate can be excitotoxic to neurons (Kinoshita et al. 2016), an event which is accompanied by high levels of ROS. The increase of Na^+/K^+ -ATPase observed in this study could represent a compensatory mechanism in an attempt to control the brain excitability. In this regard, there is a strong correlation between abnormal glutamatergic signaling and neurodegenerative/psychiatric diseases (Kinoshita et al. 2016). We demonstrated that 4-PSQ restored the Na^+/K^+ -ATPase activity in the cerebral cortex and hippocampus of rats exposed to MSG. The effects of 4-PSQ in restoring this enzyme activity in cerebral structures of rats exposed to MSG could be related to the improvements observed in their behavioral profile, including reversed action against depression-like and anxiety-like behaviors, as well as memory deficits.

Additionally, the administration of compounds was commonly used in experimental design tests using rodents to investigate and discover a new drug for the treatment of different diseases. One route commonly chosen for investigating the effect of new compounds is the peroral or intragastric, using gavage. This route is the most used to deliver exactly the oral dose desired, in this sense, it is very safe, reliable, precise, economical, and convenient. In other ways, additives to the food or voluntary consumption were an ideal route may not be reliable to exactly in relation to the dose administered for each animal, due to individual

taste preferences, palatability problems and behavioral changes over time. This way, the oral route dominates contemporary drug therapy, considered to be easily accessible with minimal discomfort compared to other routes, principal and more important can ensure the exact dose to be administered of each animal, important to express a more veritable result possible compared to other routes (Lennernas 2007; Turner et al. 2011). Also, the transport properties and permeability for different compounds were highly correlated between rats and humans when using rat intestinal specimens, establishing high quality experimental when using oral administration on in vivo models.

5. Conclusion

To sum up, 4-PSQ (a quinoline derivative containing selenium) reverted the experimental obesity and the consequent blood biochemical dysfunctions in rats exposed to neonatal MSG injections. 4-PSQ also protected against anxiety-like and depression-like behaviors, as well as memory deficits in hypothalamic obese rats. The restoration of cortical and hippocampal Na^+/K^+ -ATPase and AChE activities is suggested as possible neurological mechanisms of 4-PSQ on behavioral, psychiatric and cognitive complications related to hypothalamic obesity. Thus, the bioactivity of selenium-based quinolines emerges as a new important avenue for drug development targeting the management of obesity and its comorbidities.

Conflicts of Interest

The authors declare no competing financial interests.

Author Contributions

K.C.R. and C.F.B. performed the experiments, the analysis of data and wrote the manuscript. K.C.R., K.P.M., R.L.O and J.J.P performed the experiments. K.C.R., E.A.W. and C.L. designed the project. R.K. and D.A. synthesized the compound 4-PSQ. C.L. and E.A.W. supervised the experiments. All authors critically reviewed the content and approved the final version for publication

Acknowledgements

We are grateful to UFPel, CNPq (408874/2016-3, 429859/2018-0), FAPERGS (16/2551-0000526-5, 17/2551-0001013-2) for financial support. This study was also financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível superior – Brasil (CAPES) - Finance Code 001. K.C.R. is the recipient of a FAPERGS fellowship. D.A., E.A.W., and C.L. are recipients of CNPq fellowship.

References

- Agusti A, Garcia-Pardo MP, Lopez-Almela I, Campillo I, Maes M, Romani-Perez M, Sanz Y (2018a) Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function *Front Neurosci* 12:155 doi:10.3389/fnins.2018.00155
- Agusti A, Moya-Perez A, Campillo I, Montserrat-de la Paz S, Cerrudo V, Perez-Villalba A, Sanz Y (2018b) *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 Ameliorates Neuroendocrine Alterations Associated with an Exaggerated Stress Response and Anhedonia in Obese Mice *Mol Neurobiol* 55:5337-5352 doi:10.1007/s12035-017-0768-z
- Appolinario JC, Bueno JR, Coutinho W (2004) Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise?. *Central Nervous System Drugs*. 18(10):629-651. doi:10.2165/00023210-200418100-00002
- Arabiyat S, Kasabri V, Al-Hiari Y, Bustanji YK, Albashiti R, Almasri IM, Sabbah DA (2017) Antilipase and antiproliferative activities of novel fluoroquinolones and triazolofluoroquinolones *Chem Biol Drug Des* 90:1282-1294 doi:10.1111/cbdd.13049
- Balbo SL, Mathias PC, Bonfleur ML, Alves HF, Siroti FJ, Monteiro OG, Ribeiro FB, Souza AC. Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000;108: 291–6.
- Barth A et al. (2019) 7-Chloro-4-(Phenylselanyl) Quinoline with Memory Enhancer Action in Aging Rats: Modulation of Neuroplasticity, Acetylcholinesterase Activity, and Cholesterol Levels *Mol Neurobiol* doi:10.1007/s12035-019-1530-5
- Bernardis LL, Patterson BD (1968) Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions *J Endocrinol* 40:527-528
- Bortolatto CF, Nogueira CW, Porteiro B, Imbernon M, Nogueiras R (2017) Hypothalamic pathways regulate the anorectic action of p-chloro-diphenyl diselenide in rats *Eur J Pharmacol* 815:241-250 doi:10.1016/j.ejphar.2017.09.032

- Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding *Anal Biochem* 72:248-254 doi:10.1006/abio.1976.9999
- Bray GA, York DA (1979) Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis *Physiol Rev* 59:719-809 doi:10.1152/physrev.1979.59.3.719
- Cheung BM, Cheung TT, Samaranayake NR (2013) Safety of antiobesity drugs *Ther Adv Drug Saf* 4:171-181 doi:10.1177/2042098613489721
- de Oliveira MC, Torrezan R, da Costa CE, Ambiel CR, Constantin RP, Ishii-Iwamoto EL, Salgueiro-Pagadigorria CL (2011) Changes in calcium fluxes in mitochondria, microsomes, and plasma membrane vesicles of livers from monosodium L-glutamate-obese rats *Metabolism* 60:1433-1441 doi:10.1016/j.metabol.2011.02.011
- Dix SL, Aggleton JP (1999) Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition *Behav Brain Res* 99:191-200
- Dolnikoff M, Martin-Hidalgo A, Machado UF, Lima FB, Herrera E (2001) Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:426-433 doi:10.1038/sj.ijo.0801517
- Duarte LFD et al. (2017) A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement *Tetrahedron Letters* 58:3319-3322 doi:10.1016/j.tetlet.2017.07.039
- Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Jr., Feather-Stone RM (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity *Biochem Pharmacol* 7:88-95 doi:10.1016/0006-2952(61)90145-9
- Farruggia MC, Small DM (2019) Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review *Physiol Behav* 208:112578 doi:10.1016/j.physbeh.2019.112578

- Fiske CH, Subbarow YJ (1925) The colorimetric determination of phosphorus *Biological Chemistry* 66:375-400
- Grigolon RB, Brietzke E, Mansur RB, Idzikowski MA, Gerchman F, De Felice FG, McIntyre RS (2019) Association between diabetes and mood disorders and the potential use of anti-hyperglycemic agents as antidepressants *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 95:109720 doi:10.1016/j.pnpbp.2019.109720
- Guimaraes ED et al. (2017) Altered behavior of adult obese rats by monosodium l-glutamate neonatal treatment is related to hypercorticosteronemia and activation of hypothalamic ERK1 and ERK2 *Nutr Neurosci* 20:153-160 doi:10.1179/1476830515Y.0000000004
- Kaur G, Kulkarni SK (2001) Differential effect of polyherbal, antiobesity preparation, OB-200G in male and female mice and monosodium glutamate-treated rats. *Indian J Exp Biol.* 39(6):551-557.
- Kurhe Y, Mahesh R, Devadoss T (2017) Novel 5-HT₃ receptor antagonist QCM-4 attenuates depressive-like phenotype associated with obesity in high-fat-diet-fed mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 234(7):1165-1179. doi:10.1007/s00213-017-4558-0
- Kurhe Y, Mahesh R, Gupta D, Devadoss T (2014) QCM-4, a serotonergic type 3 receptor modulator attenuates depression co-morbid with obesity in mice: an approach based on behavioral and biochemical investigations. *Eur J Pharmacol.* 740:611-618. doi:10.1016/j.ejphar.2014.06.020
- Kim CY, Kim KH (2018) Selenate Prevents Adipogenesis through Induction of Selenoprotein S and Attenuation of Endoplasmic Reticulum Stress *Molecules* 23 doi:10.3390/molecules23112882
- Kinoshita PF, Leite JA, Orellana AM, Vasconcelos AR, Quintas LE, Kawamoto EM, Scavone C (2016) The Influence of Na(+), K(+)-ATPase on Glutamate Signaling in Neurodegenerative Diseases and Senescence *Front Physiol* 7:195 doi:10.3389/fphys.2016.00195

- Kleinert M et al. (2018) Animal models of obesity and diabetes mellitus *Nat Rev Endocrinol* 14:140-162 doi:10.1038/nrendo.2017.161
- Kleinridders A, Pothos EN (2019) Impact of Brain Insulin Signaling on Dopamine Function, Food Intake, Reward, and Emotional Behavior *Curr Nutr Rep* 8:83-91 doi:10.1007/s13668-019-0276-z
- Lennernas H (2007) Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. *Xenobiotica* 37:1015-51. Doi:10.1080/00498250701704819.
- Liu SN, Liu Q, Shen ZF (2008) [A preliminary study on the mechanism of impaired beta cell function in monosodium glutamate obese rat with insulin resistance] *Yao Xue Xue Bao* 43:1106-1111
- Luchese C, Barth A, Da Costa GP, Alves D, Novo DR, Mesko MF, Wilhelm EA (2020) Role of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline as an anti-aging drug fighting oxidative damage in different tissues of aged rats. *Experimental Gerontology*, v. 130, p. 110804, 2020.
- Madhavadas S, Subramanian S (2015) Combination of Spirulina with glycyrrhizin prevents cognitive dysfunction in aged obese rats *Indian J Pharmacol* 47:39-44 doi:10.4103/0253-7613.150327
- Nardelli TR, Ribeiro RA, Balbo SL, Vanzela EC, Carneiro EM, Boschero AC, Bonfleur ML. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate obese rats. *Amino Acids* 2011;41:901–8.
- Onaolapo OJ, Aremu OS, Onaolapo AY (2017) Monosodium glutamate-associated alterations in open field, anxiety-related and conditioned place preference behaviours in mice *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 390:677-689 doi:10.1007/s00210-017-1371-6
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M (1985) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat *J Neurosci Methods* 14:149-167

- Pinz MP et al. (2018) Current advances of pharmacological properties of 7-chloro-4-(phenylselenanyl) quinoline: Prevention of cognitive deficit and anxiety in Alzheimer's disease model *Biomed Pharmacother* 105:1006-1014 doi:10.1016/j.biopha.2018.06.049
- Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, Deniel M, Jalfre M (1979) Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity *Eur J Pharmacol* 57:201-210
- Quines CB et al. (2016a) Homeostatic effect of p-chloro-diphenyl diselenide on glucose metabolism and mitochondrial function alterations induced by monosodium glutamate administration to rats *Amino Acids* 48:137-148 doi:10.1007/s00726-015-2073-3
- Quines CB, Rosa SG, Da Rocha JT, Gai BM, Bortolatto CF, Duarte MM, Nogueira CW (2014) Monosodium glutamate, a food additive, induces depressive-like and anxiogenic-like behaviors in young rats *Life Sci* 107:27-31 doi:10.1016/j.lfs.2014.04.032
- Quines CB, Rosa SG, Velasquez D, Da Rocha JT, Neto JS, Nogueira CW (2016b) Diphenyl diselenide elicits antidepressant-like activity in rats exposed to monosodium glutamate: A contribution of serotonin uptake and Na(+), K(+)-ATPase activity *Behav Brain Res* 301:161-167 doi:10.1016/j.bbr.2015.12.038
- Quines CB, Rosa SG, Velasquez D, Prado VC, Neto JSS, Nogueira CW (2018) (p-ClPhSe)₂ stabilizes metabolic function in a rat model of neuroendocrine obesity induced by monosodium glutamate *Food Chem Toxicol* 118:168-180 doi:10.1016/j.fct.2018.05.010
- Raji CA et al. (2010) Brain structure and obesity *Hum Brain Mapp* 31:353-364 doi:10.1002/hbm.20870
- Reis AS, Pinz M, Duarte LFB, Roehrs JA, Alves D, Luchese C, Wilhelm EA (2017) 4-phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system *J Psychiatr Res* 84:191-199 doi:10.1016/j.jpsychires.2016.10.007
- Ribeiro EB (2009) Studying the central control of food intake and obesity in rats *Revista de Nutrição* 22:163-171 doi:10.1590/S1415-52732009000100015

- Rosa-Goncalves P, Majerowicz D (2019) Pharmacotherapy of Obesity: Limits and Perspectives *Am J Cardiovasc Drugs* 19:349-364 doi:10.1007/s40256-019-00328-6
- Rosa SG, Chagas PM, Pesarico AP, Nogueira CW (2018) Monosodium glutamate induced nociception and oxidative stress dependent on time of administration, age of rats and susceptibility of spinal cord and brain regions *Toxicol Appl Pharmacol* 351:64-73 doi:10.1016/j.taap.2018.05.019
- Rosa SG, Quines CB, da Rocha JT, Bortolatto CF, Duarte T, Nogueira CW (2015) Antinociceptive action of diphenyl diselenide in the nociception induced by neonatal administration of monosodium glutamate in rats *Eur J Pharmacol* 758:64-71 doi:10.1016/j.ejphar.2015.03.060
- Rosa SG, Quines CB, Stangherlin EC, Nogueira CW (2016) Diphenyl diselenide ameliorates monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters *Physiol Behav* 155:1-8 doi:10.1016/j.physbeh.2015.11.038
- Sadek K, Abouzed T, Nasr S (2016) Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model *Can J Physiol Pharmacol* 94:394-401 doi:10.1139/cjpp-2015-0388
- Sakaguchi M, Koseki M, Wakamatsu M, Matsumura E (2006) Effects of systemic administration of beta-casomorphin-5 on learning and memory in mice *Eur J Pharmacol* 530:81-87 doi:10.1016/j.ejphar.2005.11.014
- Salim S, Sarraj N, Taneja M, Saha K, Tejada-Simon MV, Chugh G (2010) Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats *Behav Brain Res* 208:545-552 doi:10.1016/j.bbr.2009.12.039

- Sasaki-Hamada S, Hojo Y, Koyama H, Otsuka H, Oka J (2015) Changes in hippocampal synaptic functions and protein expression in monosodium glutamate-treated obese mice during development of glucose intolerance *Eur J Neurosci* 41:1393-1401 doi:10.1111/ejn.12891
- Silva VDG et al. (2017) Further analysis of acute antinociceptive and anti-inflammatory actions of 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline in mice *Fundam Clin Pharmacol* 31:513-525 doi:10.1111/fcp.12295
- Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS (2011) Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus *Neuromolecular Med* 13:93-116 doi:10.1007/s12017-010-8140-8
- Solas M, Milagro FI, Ramirez MJ, Martinez JA (2017) Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions *Curr Opin Pharmacol* 37:87-92 doi:10.1016/j.coph.2017.10.005
- Stangherlin EC, Rocha JB, Nogueira CW (2009) Diphenyl ditelluride impairs short-term memory and alters neurochemical parameters in young rats *Pharmacol Biochem Behav* 91:430-435 doi:10.1016/j.pbb.2008.08.020
- Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA (2011) Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, v. 50, n. 5, p. 600-613. PMID: 22330705; PMCID: PMC3189662.
- Villagarcia HG, Castro MC, Arbelaiz LG, Schinella G, Massa ML, Spinedi E, Francini F (2018) N-Acetyl-L-Cysteine treatment efficiently prevented pre-diabetes and inflamed-dysmetabolic liver development in hypothalamic obese rats *Life Sci* 199:88-95 doi:10.1016/j.lfs.2018.03.008
- Walsh RN, Cummins RA (1976) The Open-Field Test: a critical review *Psychol Bull* 83:482-504
- Wang Y et al. (2016) Significant Beneficial Association of High Dietary Selenium Intake with Reduced Body Fat in the CODING Study *Nutrients* 8 doi:10.3390/nu8010024

- Warshakoon NC et al. (2006) Design and synthesis of substituted quinolines as novel and selective melanin concentrating hormone antagonists as anti-obesity agents *Bioorg Med Chem Lett* 16:5207-5211 doi:10.1016/j.bmcl.2006.07.006
- WHO (2016) Obesity and overweight. World Health Organization
- Wu M, Li Y, Fu X, Wang J, Zhang S, Yang L (2014) Profiling the interaction mechanism of quinoline/quinazoline derivatives as MCHR1 antagonists: an in silico method *Int J Mol Sci* 15:15475-15502 doi:10.3390/ijms150915475
- Wu X, Xie CY, Yin Y, Deng ZY (2013) The results of some studies involving animal models of obesity induced by monosodium glutamate are not conclusive *Eur J Clin Nutr* 67:228 doi:10.1038/ejcn.2012.211
- Zhong Q, Lin R, Nong Q (2018) Adiposity and Serum Selenium in U.S. Adults *Nutrients* 10 doi:10.3390/nu10060727
- Zou P et al. (2014) Targeting FoxO1 with AS1842856 suppresses adipogenesis *Cell Cycle* 13:3759-3767 doi:10.4161/15384101.2014.965977

FIGURE LEGENDS

Fig 1. Experimental design. *Abbreviations:* 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline (4-PSQ); monosodium glutamate (MSG); open field test (OFT); elevated plus-maze test (EPM); forced swimming test (FST); object location test (OLT); object recognition (ORT); inhibitory avoidance test (IAT).

Fig. 2 Effects of 4-PSQ and/or MSG on (2A) Lee index and (2B) relative epididymal fat (epididymal fat weight/body weight). Data are reported as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) of seven rats per group. (^{†††}) denotes $p < 0.001$ as compared with the control group before the beginning of oil or 4-PSQ treatments (Unpaired t-test); (***) denotes $p < 0.001$ as compared with the control group; (###) denotes $p < 0.001$ as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance/Newman-Keuls test).

Fig 3. Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on (3A) the time spent in the open arms and (3B) frequency of open arm entries (%) in the elevated plus-maze test. Data are reported as mean $\pm$ SEM of seven rats per group. (*) denotes $p < 0.05$ and (***) $p < 0.001$ as compared with the control group; (#) denotes $p < 0.05$ and (###) $p < 0.001$ as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance /Newman-Keuls test).

Fig 4. Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on immobility time in the forced swimming test. Data are reported as mean $\pm$ SEM of seven rats per group. (***) denotes $p < 0.001$ as compared with the control group; (###) denotes $p < 0.0001$ as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance /Newman-Keuls test).

Fig 5. Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on object location and object recognition memory tasks. (5A) Training, (5B) the first trial (short-term memory in novel object recognition test - 4h after training), (5C) second trial (long-term memory in novel object recognition test - 24h after training), and (5D) third trial (new object location test - 4h after the second trial). Data are reported as mean $\pm$ SEM of seven rats per group. (***) denotes $p < 0.001$ as compared with the control group; (#) denotes $p < 0.05$ and (###) denotes $p <$

0.001 as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance /Newman-Keuls test).

Fig 6. Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on transfer latency time (non-spatial memory) in the step-down inhibitory avoidance. Data are reported as mean $\pm$ SEM of seven rats per group. (**) denotes $p < 0.01$ as compared with the control group; (###) denotes $p < 0.001$ as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance /Newman-Keuls test).

Fig 7. Effects of 4-PSQ and/or on AChE activity in (7A) cerebral cortex and (7B) hippocampus of rats. The values of the enzymatic activity are expressed in $\mu\text{mol AcSCh/h/mg protein}$. Data are reported as mean $\pm$ SEM of six rats per group. (***) denotes $p < 0.001$ as compared with the control group; (###) denotes $p < 0.001$ as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance / Newman-Keuls test).

Fig 8. Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on Na^+/K^+ -ATPase activity in (8A) cerebral cortex and (8B) hippocampus of rats. Data are reported as mean $\pm$ SEM of six rats per group. (*) denotes $p < 0.05$ and (**) $p < 0.01$ as compared with the control group. (#) denotes $p < 0.05$, (##) denotes $p < 0.01$ as compared with the MSG group (Two-way Analysis of Variance / Newman-Keuls test).

TABLE

Groups	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Triglycerides (mmol/l)	Blood glucose (mg/dl)	Number of Crossings	Number of Rearing
Control	280 ± 25	302 ± 30	0.11 ± 0.01	101 ± 7	91.4 ± 6.4	39.8 ± 2.4
4-PSQ	217 ± 44	304 ± 47	0.19 ± 0.02	94 ± 10	91.0 ± 4.1	34.1 ± 2.6
MSG	260 ± 43	268 ± 27	0.80 ± 0.01 ^{**}	164 ± 12 ^{**}	106.3 ± 1.8	37.4 ± 4.4
MSG + 4-PSQ	261 ± 19	296 ± 21	0.13 ± 0.01 [#]	114 ± 17 ^{##}	93.7 ± 2.2	40.7 ± 2.7

Table 1. Effects of MSG and/or 4-PSQ treatments on metabolic parameters, weight of rats on initial treatment and end of treatment with 4-PSQ or canola oil, weight of epididimal and behavioral activity of rats in the open-field test. Results are given as means ± SEM of seven rats in each group. Asterisks denote the significance levels when compared with the control group: (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.001$, (****) $p < 0.0001$; Hashtags denote the significance levels when compared with MSG group: (#) $p < 0.05$, (##) $p < 0.01$; Two-way ANOVA followed by Newman-Keuls test.

FIGURE 1

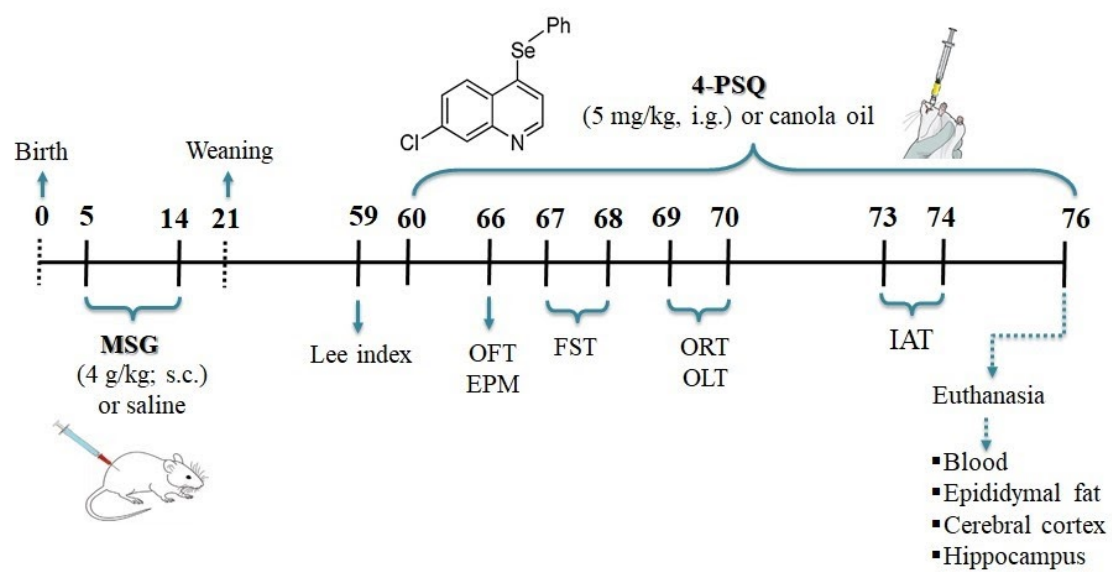


FIGURE 2

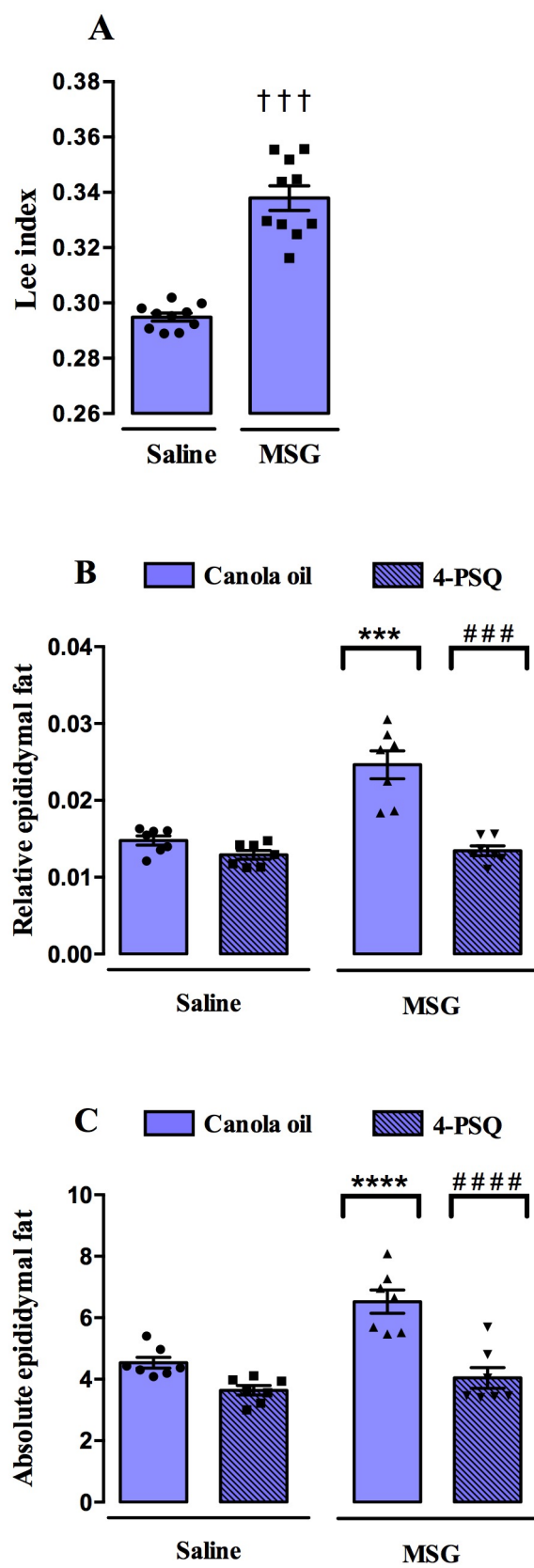


FIGURE 3

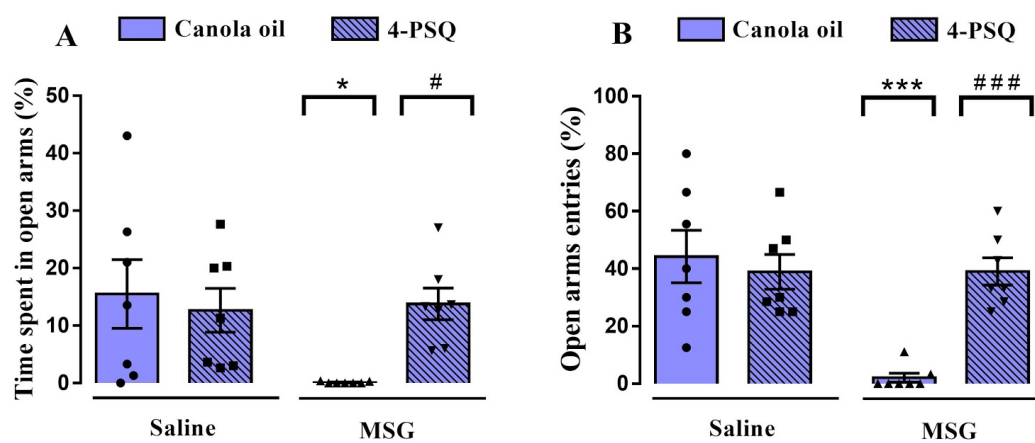


FIGURE 4

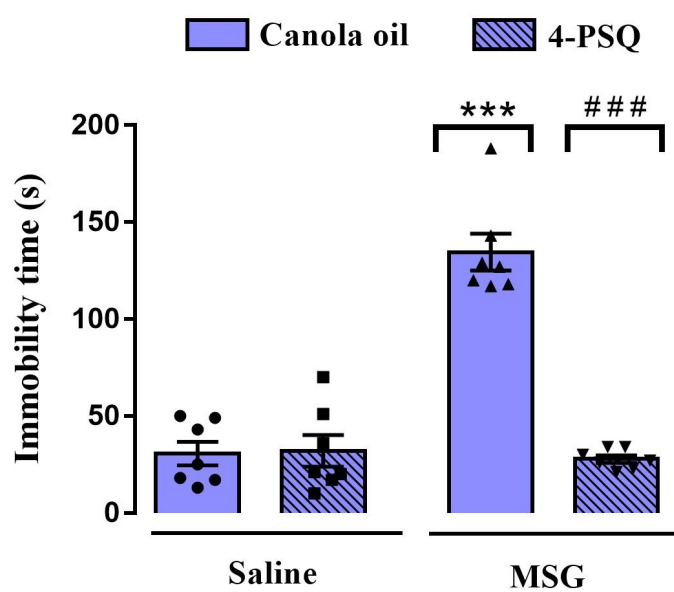


FIGURE 5

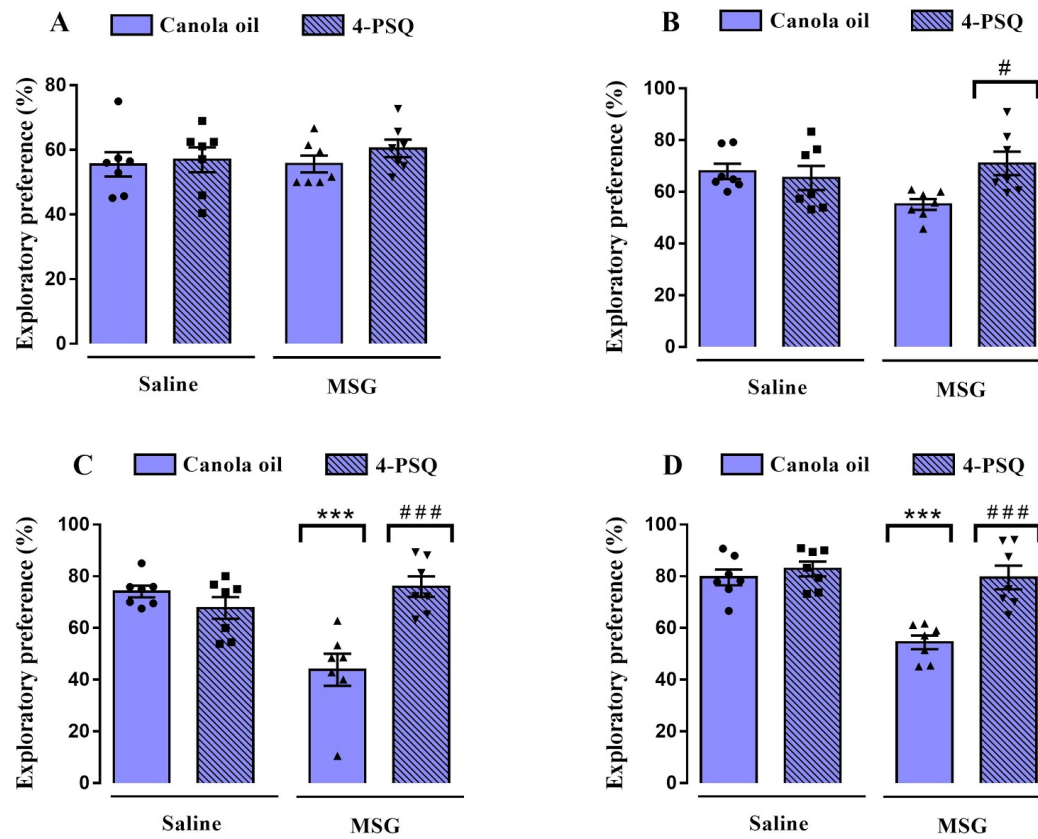


FIGURE 6

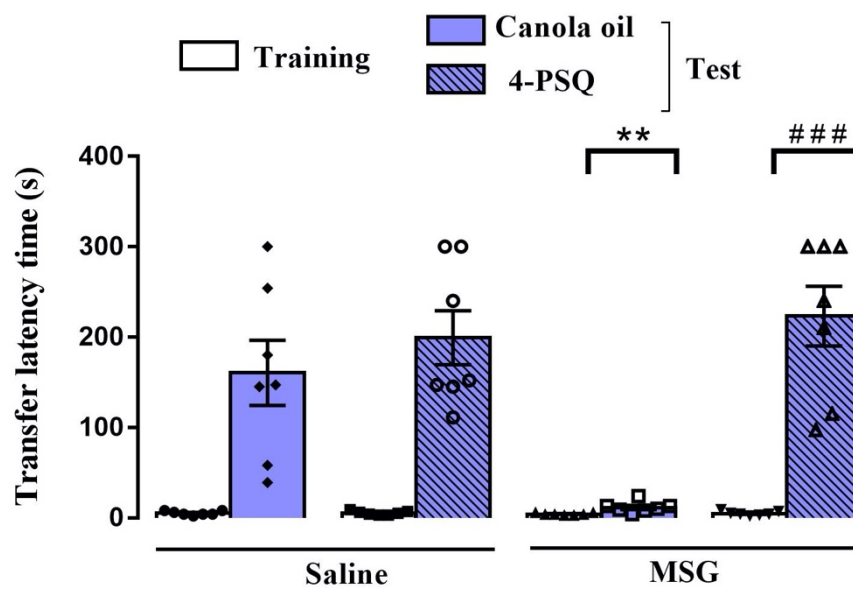


FIGURE 7

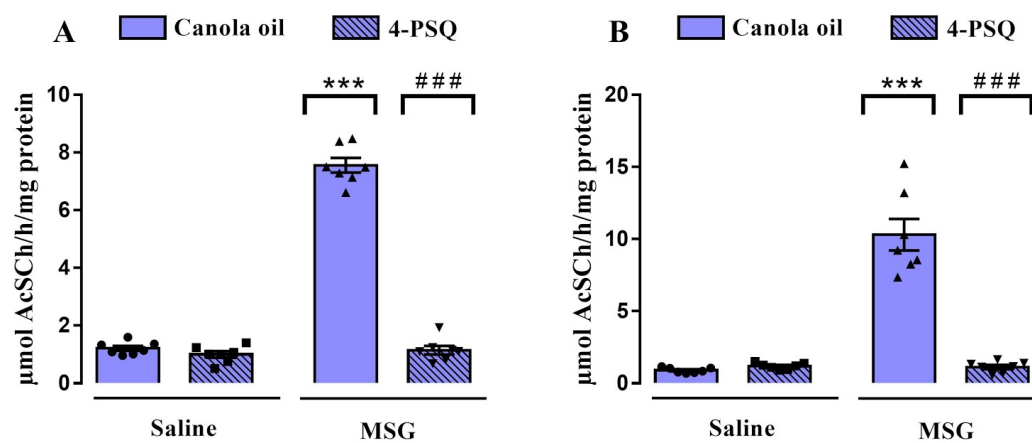
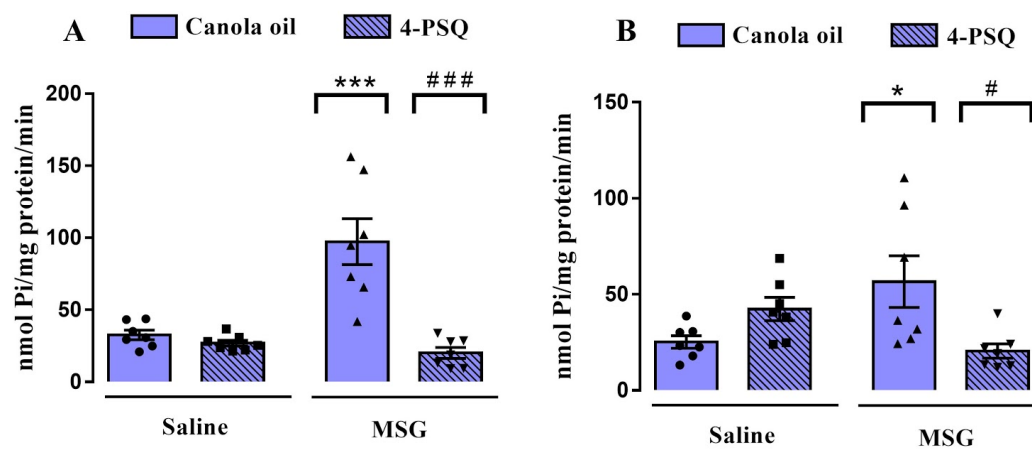


FIGURE 8



5. Conclusão

Baseado nos resultados obtidos nesta dissertação, pode-se concluir que:

- O 4-PSQ apresentou um efeito anti-obesidade no modelo de obesidade induzido por GMS em ratos;
- O composto restaurou o déficit cognitivo dos ratos neste modelo;
- O 4-PSQ apresentou efeito tipo-antidepressivo e tipo-ansiolítico nos ratos com obesidade hipotalâmica;
- O 4-PSQ restaurou as atividades das enzimas AChE e $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ no córtex cerebral e hipocampo, demonstrando possível mecanismo neuroprotetor do composto.
- O composto reverteu as disfunções bioquímicas no sangue causados pelo GMS em ratos.

6. Perspectivas

Baseado nos resultados obtidos neste trabalho, nosso grupo de pesquisa pretende expandir os conhecimentos relacionados ao efeito anti-obesidade do 4-PSQ utilizando outros modelos de obesidade. Além disso, pretende-se buscar novos mecanismos de ação do composto nos modelos de obesidade e nas suas comorbidades. Além disso, pretende-se avaliar o efeito do tratamento e indução em ratos Wistar fêmeas, já que o sexo feminino normalmente é mais acometido pela obesidade e suas comorbidades.

Referências

ABESO. Evidencias em obesidade e síndrome metabólica. Edição 105, 2020.

ABESO. Atualização das diretrizes para o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso. Edição 76, 2010.

ALABA, O.; CHOLA, L. Socioeconomic inequalities in adult obesity Prevalence in South Africa: a decomposition analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 3, p. 3387-406, 2014.

ARAUJO, T.R.; FREITAS, I.N; VETTORAZZI, J.F; BATISTA, T.M.; SANTOS-SILVA, J.C.; BONFLEUR, M.L.; BALBO, S.L.; BOSCHERO, A.C.; CARNEIRO, E.M.; RIBEIRO, R.A. Benefits of L-alanine or L-arginine supplementation against adiposity and glucose intolerance in monosodium glutamate-induced obesity. **European Journal of Nutrition**, v.56, p. 3387-406, 2016.

ADEDARA, I.A.; OWOEYE, O.; AWOGBINDIN, I.O.; AJAYI, B.O.; ROCHA, J.B.T.; FAROMBI, E.O. Diphenyl diselenide abrogates brain oxidative injury and neurobehavioural deficits associated with pesticide chlorpyrifos exposure in rats. **Chemical Biological Interactions**, v.296, p.105-116, 2018.

ARABIYAT, S.; KASABRI, V.; AL-HIARI, Y.; BUSTANJI, Y.K.; ALBASHITI, R.; ALMASRI, I.M.; SABBAAH, D.A. Antilipase and antiproliferative activities of novel fluoroquinolones and triazolofluorquinolones. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 90, n. 6, p.1282-1294, 2017.

ARNAIZ, L.G.R.; ORDIERES, M.G. Brain Na(+), K(+)-ATPase activity in aging and disease. **International Journal of Biomedical, Sci.**, v. 10, pp. 85-102. 2014

ARROYO-JOHNSON, C., MINCEY, KD. Obesity epidemiology worldwide. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.45, n.4, p. 571-579, 2016.

AZEVEDO, F.R.; BRITO, BC. Influência das variáveis nutricionais e da obesidade sobre a saúde e o metabolismo. **Revista Associação Médica Brasileira**, vol.58, n.6, pp.714-723, 2012.

BARTH, A.; VOGT, AG.; DOS REIS AS.; PINZ MP.; KRÜGER R.; DOMINGUES WB.; ALVES, D.; CAMPOS, VF.; PINTON S.; PAROUL N.; WILHELM, EA.; LUCHESE, C. 7-Chloro-4-(Phenylselanyl) Quinoline with Memory Enhancer Action in Aging Rats: Modulation of Neuroplasticity, Acetylcholinesterase Activity, and Cholesterol Levels. **MOLECULAR NEUROBIOLOGY**, v. 1, p. 1, 2019.

BAIONI, MTC.; AMBIEL, CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, p. 261-270, 2010.

BERR, C.; ARNAUD, J.; AKBARALY, T.N. Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study. **Biofactors**, v. 38, n.2, 139-144, 2012.

BÉTRAN, M.A.; ESTORNELL, E.; BARBER, T.; CABO, J. Nitrogen metabolism in obesity induced by monosodium L-glutamate in rats. **International Journal Related Obesity & Metabolic Disorder**, v. 16, n. 8, p.555-564, 1992.

BONGARZONE, S.; BOLOGNESI, M. L. The concept of privileged structures in rational drug design: focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases. **Expert Opinion on Drug Discovery**. V. 6, p. 251-268. 2011

BORTOLATTO, C.F.; WILHELM, E.A.; CHAGAS, P.M.; NOGUEIRA, C.W. p-Chloro-diphenyl diselenide, an organoselenium compound, with antidepressant-like and memory enhancer actions in aging male rats. **Biogerontology**, v.13, p.237-249, 2012.

BLOM H., RONLUND D., SCOTT L., SPICAROVA Z., RANTANEN V., WIDENGREN J., APERIA A., BRISMAR H. Nearest neighbor analysis of dopamine D1 receptors and Na⁺-K⁺-ATPase in dendritic spines dissected by STED microscopy. **Microscopy Research and Technique**, v. 75, n. 2, p. 220-8, 2011.

BOUCHARD, C.; PERUSSE, L. Genetics of obesity. **Annual Review of Nutrition**. v. 13, p. 337-354, 1993.

BRAY, G. A.; Champagne, C.M. Beyond energy balance: there is more to obesity than kilocalories. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 105, n. 5, p. S17-23, 2005. Supplement 1.

BROSNAN, John T.; DREWNOWSKI, Adam; FRIEDMAN, Mark I. Is there a relationship between dietary MSG obesity in animals or humans? **Amino Acids**, London, v. 46, n. 9, p. 2075-2087, 2014.

BRUNING, C. A.; PRIGOL, M.; LUCHESE, C.; JESSE, C. R. et al. Protective effect of diphenyl diselenide on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury: involvement of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. **Neurochemical Research**, v.37, p.2249–2258, 2012.

CALLE, E.E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, v.4, p. 579-591, 2004.

CARNELL, S.; GIBSON, C.; BENSON, L.; OCHNER, C.N.; GELIEBTER, A. Neuroimaging and obesity: Current knowledge and future directions. **Obesity Reviews**, v. 13, p. 43–56, 2012.

COMASSETO, J. V. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2027-2031, 2010.

CONTOREGGI, C. "Corticotropin releasing hormone and imaging, rethinking the stress axis." **Nuclear Medicine Biology**, v. 42, n. 4, p. 323-339, 2015.

COYLE, R.R.; BIRD, S.J.; EVANS, R.H.; GULLEY, R.L.; NADLER, I.V.; NICKLAS, W.J.; OLNEY, I.W. Excitatory aminoacid neurotoxins: selectivity, specificity and mechanisms of action. **Neurosciences Research Program Bulletin**, v.19, n.4, p.331-427, 1981.

DAGHER, A. The neurobiology of appetite: Hunger as addiction. **International Journal of Obesity (Lond.)**, v. 33, p. S30–S33, 2009.

DAHL, A.; HASSING, L.B.; FRANSSON, E.; BERG, S.; GATZ, M.; REYNOLDS, C.A.; PEDERSEN, N.L. Being overweight in midlife is associated with lower cognitive ability and steeper cognitive decline in late life. **Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, p. 57–62, 2010.

DAMAK, S.; RONG, M.; YASUMATSU, K.; KOKRASHVILI, Z.; VARADARAJAN, V.; ZOU, S.; JIANG, P.; NINOMIYA, Y.; MARGOLSKEE, R.F. Detection of Sweet and Umami Taste in the Absence of Taste Receptor T1r3. **Science**, Washington DC, v. 301, n. 5634, p.850-853, 2003.

DAMASO, A.R. Nutrição e exercício na prevenção de doenças. São Paulo: MEDSI, 2001.

DE MELLO, M.A.; SOUZA, C.T.; BRAGA, L.R.; SANTOS, J.W.; RIBEIRO, I.A.; GOBATTO, C.A. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiological Chemistry and Physics and Medical**, v. 33, n.1, p. 63-7, 2001.

DE MELLO, M.A.; SOUZA, C.T.; BRAGA, L.R.; SANTOS, J.W.; RIBEIRO, I.A.; GOBATTO, C.A. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiological Chemistry Medical NMR**. v. 35, n. 1, p.43-53. 1003.

DE OLIVEIRA, J.; MOREIRA, E.L.; MANCINI, G.; HORT, M.A.; LATINI, A.; RIBEIRO-DO-VALLE, R.M.; FARINA, M.; DA ROCHA, J.B.; DE BEM, A.F. Diphenyl diselenide prevents cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress induced by hypercholesterolemia in LDL receptor knockout mice. **Neurochemistry Research**, v.38(10), p.2028-36, 2013.

DEVITA, R.J.; PINTO, S. Current status of the research and development of diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT1) inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 24, p. 9820-9825, 2013.

DEWICK, P. M. Medicinal Natural Products. **Baffins Lane, Chichester, John Wiley & Sons**, 2002.

DIEF, A.E.; KAMHA, E.S.; BARAKA, A.M.; ELSHORBAGY, A.K. Monosodium glutamate neurotoxicity increases beta amyloid in the rat hippocampus: a potential role for cyclic AMP protein kinase. **Neurotoxicology**, v. 42, p. 76–82, 2014.

DOLNIKOFF, M. S., KATER, C. E., EGAMI, M., DE ANDRADE, I. S., & MARMO, M. R. Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rat. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 48, n. 6, p. 645-649, 1988.

DRONSE, J.; FLIESSBACH, K.; BISCHOF, G.N.; VON REUTERN, B.; FABER, J.; HAMMES, J.; KUHNERT, G.; NEUMAIER, B.; ONUR, O.A.; KUKOLJA, J.; VAN EIMEREN, T.; JESSEN, F.; FINK, G.R.; KLOCKGETHER, T.; DRZEZGA, A. In vivo Patterns of Tau Pathology, Amyloid-beta Burden, and Neuronal Dysfunction in Clinical Variants of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 55, n. 2, p. 465–71, 2017.

DOWSON, R.J.; WALLACE, D.R.; GABRIEL, S.M. A pharmacological analysis of food intake regulation in rats treated neonatally with monosodium L-glutamate (MSG). **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 32, n. 2, p. 391-398, 1989.

DUNTAS, L. H.; BENVENGA, S. Selenium: an element for life. **Endocrine**, v. 48, n. 3, p. 756-75, 2015

ELFHAG, K.; ROSSNER, S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. **Obesity Reviews**, v. 6 , p. 67-85, 2005

ERNST, M.; MATOCHIK, J.A.; HEISHMAN, S.J.; VAN HORN, J.D.; JONS, P.H.; HENNINGFIELD, J.E.; LONDON, E.D. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. **Proceedings of the national Academy of Sciences**, USA, v. 98, p. 4728–4733, 2001.

ESWARAN, S.; ADHIKARI, A. V.; CHOWDHURY, I. H.; PAL, N. K.; THOMAS, K. D. New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 45, p. 3374-3383, 2010.

EMSLEY, J. Nature's building blocks: an A–Z guide to the elements. Oxford University Press. Oxford, 2011.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; BAO, Y.; BROADLEY, M.R.; COLLINGS, R.; FORD, D.; HESKETH, J.E.; HURST, R. Selenium in human health and disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 7, p. 1337-83, 2011.

FARRUGGIA, M.C.; SMALL, D.M. Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review. **Physiology and Behavior**. 208:112578. 2019.

FAO/OMS. Human Vitamin and Mineral Requirements. In: Report 7th Joint FAO/OMS **Expert Consultation**. Bangkok, Thailand, 2001. xxii + 286p

FERREIRA, F.S. Aditivos alimentares e suas reações adversas no consumo infantil. **Rev. Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 13, n. 1, p. 397-407, 2015.

FINLEY, J.W. Bioavailability of selenium from foods. **Nutrition Journal**, v.64, p.146-51, 2006.

FONSECA-ALANIS, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia*, v. 50, p. 216-229, 2006.

FREITAS, C.S., ARAUJO S.M.; BORTOLOTO, V.C.; POETINI, M.R.; PINHEIRO, F.C.; SANTOS MUSACHIO, E.A.; MEICHTRY, L.B., DO SACRAMENTO, M.; ALVES D.; LA ROSA NOVO, D.; MESKO, M.F.; PRIGOL, M. 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline prevents dopamine depletion in a *Drosophila melanogaster* model of Parkinson's-like disease. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, 2018.

GADDE, K.M. Current pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials data to practice. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 15, pp. 809-822, 2014.

GADDE, K.M.; ALLISON, D.B. Combination therapy for obesity and metabolic disease. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, pp. 353-358, 2009.

GADDE, K.M.; MARTIN, C.K.; BERTHOUD, H-R.; HEYMSFIELD, S.B. Obesity: pathophysiology and Management. **Journal of the American College of Cardiology**. 71, 1, 2-9:69:84, 2018.

GAO, D. M.; YU, Y. H.; HOU, Y. J.; LIU, X. Q.; QIAO, M.Q. Application of fMRI technology in exploration of central brain localization among premenstrual syndrome patients with liver-qi depression in resting- state. **World Science and Technology**, v. 17, p. 800–804, 2015.

GARCIA, T.; ESPARZA, J.L.; NOGUEZ, M.R.; ROMEU, M.; DOMINGO, J.L.; GOMEZ, M. Oxidative stress status and Rna expression in hippocampus of an animal model of Alzheimer's disease after chonic exposure to aluminum. **Hippocampus**, v. 20, n.1, p.218-25, 2009.

GARIBALDE, F.; TORNQUIST, D.; TORNQUIST, L.; BURGOS, M.S. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares de Santa Cruz do Sul: um comparativo entre zona urbana e rural. *EFDeportes.com*, **Rev Dig**, v. Buenos Aires, n 189, 2014.

GASPAR, R.S.; BENEVIDES, R.O.A.; DE LIMA FONTELLES, J.L.; VALE, C.C.; FRANÇA, L.M.; BARROS, P.D.T.S.; DE ANDRADE PAES, A.M. Reproductive alterations in hyperinsulinemic but normoandrogenic MSG obese female rats. **Journal of Endocrinology**, v. 229, n. 2, p. 61-72, 2016.

GHANEI GHESHLAGH, R.; PARIZAD, N.; SAYEHMIRI, K. The relationship between depression and metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis study. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 18, p. 26523, 2016.

GIBSON-SMITH, D.; BOT, M.; BROUWER, I.A.; VISSER, M.; PENNINX, B.W.H. Diet quality in persons with and without depressive and anxiety disorder. **Psychiatry Research**, v. 106, p. 1-7, 2018.

GOLDMAN, R.L.; BORCKARDT, J.J.; FROHMAN, H.A.; O'NEIL, P.M.; MADAN, A.; CAMPBELL, L.K.; BUDAK, A.; GEORGE, M.S. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. **Appetite**, v. 56, n. 3, p. 741-6, 2011.

GOLDSTEIN, R.Z.; VOLKOW, N.D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, p. 1642–1652, 2002.

GUIMARAES, E.D.; DE CAIRES JUNIOR, L.C.; MUSSO, C.M.; MACEDO DE ALMEIDA, M.; GONCALVES, C.F.; PETTERSEN, K.G.; PAES, S.T.; GONZALEZ, R.M.; DE FREITAS MATHIAS, P.C.; TORREZAN, R.; MAURAO-JUNIOR, C.A.; ANDREAZZI, A.E. Altered behavior of adult obese rats by monosodium l-glutamate neonatal treatment is related to hypercorticosteronemia and activation of hypothalamic ERK1 and ERK2. **Nutritional Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 153-160, 2017.

HAJIHASANI, M.M.; SOHEILI, V.; ZIRAK, M.R.; SAHEBKAR, A.H.; SHAKERI, A. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 23, p. 416-430, 2020.

HALPERN, A.; MANCINI, M C. Obesidade: como diagnosticar e tratar. **Revista Brasileira de Medicina**, v.53, p.77-85, 1996.

HARE, T.A.; CAMERER, C.F.; RANGEL, A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. **Science**, v. 324, p. 646–648, 2009.

- HEALY, S.D.; DE KORT, S.R.; CLAYTON, N.S. The hippocampus, spatial memory and food hoarding: A puzzle revisited. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 20, p. 17–22, 2005.
- HEBE BRAND, J.; ALBAYRAK, O.; ADAN, R.; ANTEL, J.; DIEGUEZ, C.; DE JONG, J.; LENG, G.; MENZIES, J.; MERCER, J.G.; MURPHY, M.; VAN DER PLASSE, G.; DICKSON, S.L. “Eating addiction”, rather than “food addiction”, better captures addictive-like eating behavior. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 47, p. 295–306, 2014.
- HECK, S.O.; FULCO, B.C.W.; QUINES, C.B.; OLIVEIRA, C.E.S.; LEITE, M.R.; CECHELLA, J.L.; NOGUEIRA, C.W. Combined Therapy With Swimming Exercise and a Diet Supplemented With Diphenyl Diselenide Is Effective Against Age-Related Changes in the Hepatic Metabolism of Rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 118, n. 6, p. 1574-1582, 2016.
- HOLLY, R.W. Update on treatment strategies for obesity. **The Journal of Clinical endocrinology & metabolism**, v.98, n. 4, p. 1299-1306, 2013.
- HORIE, N.C.; CERCATO, C.; MANCINI, M.C.; HALPERN, A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients: a retrospective evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient clinic. **Drug Aging**, v. 27; p. 497-506, 2010.
- IMAI, H.; GRAHAM, D.I.; MASAYASU, H.; MACRAE, I.M. Antioxidant ebselen reduces oxidative damage in focal cerebral ischemia. **Free Radical Biology and Medicine** v.34, p.56-63, 2003.
- INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes. **National Academic Press**, Washington D.C., 1999- 2001.
- IVKOVIC-LAZAR, T.; LEPSANOVIC, L.; BABIC, L.; STOKIC, E.; TESIC, D.; MEDISTOJANOSKA, M. The metabolic X syndrome: 4 case reports. **Mediniski Pregled**, Serbo, v.45, p. 210-214, 1992.
- JEON, S. W.; KIM, Y. K. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? **World Journal of Psychiatry**, v. 6, p. 283–293, 2016.
- KAJIMURA, S.; SPIEGELMAN, B.M.; SEALE, P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. **Cell Metabolism**, 22:546–559, 2015.

KANASAKI, K.; Koya D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. **Journal of biomedicine & biotechnology**, Cairo, v. 2011, p. 197636-197647, 2011.

KHALIQ, S.; MUJAHID, R.; HAIDER, S.; ANIS, L.; MUSTAFA, S.; FAROOQ, U.; AJMAL, K. Repeated monosodium glutamate (Chinese salt) administration impaired memory functions in rats: relationship with decreased plasma and brain tryptophan. **Journal of Chemical Society of Pakistan**, v. 37, pp. 390-394, 2015.

KILIAAN, A.J.; ARNOLDUSSEN, I.A.C.; GUSTAFSON, D.R. Adipokines: a link between obesity and dementia? **Lancet Neurology**, v. 13, p. 913–923, 2014.

KIM, CY.; KIM KH. Selenate prevents adipogenesis through induction of selenoprotein S and attenuation of endoplasmic reticulum stress. **Molecules**, v. 23, n. 11, 2018.

KIRSHENBAUM, G.S.; IDRIS, N.F.; DACHTLER, J.; Roder, J.C.; CLAPCOTE, S.J. Deficits in social behavioural tests in a mouse model of alternating hemiplegia of childhood. **Journal of neurogenetics**, v. 30, n. 1, p. 42-49, 2016.

KOBAYASI, R.; AKAMINE, E.H.; DAVEL, A.P.; RODRIGUES, M.A.; CARVALHO, C.O.; ROSSINI, L.V. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. **Journal of Hypertension**, v. 28, p.2111-2119, 2010.

KOPELMAN, P.G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, p. 635-643, 2000.

LAU, A.; TYMIANSKI, M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. **Pflugers Arch**, v. 460, n. 2, p. 525-42, 2010.

LAUTERBACH EC. Repurposing psychiatric medicines to target activated microglia in anxious mild cognitive impairment and early parkinson's disease. **American Journal of Neurodegenerative Disease**, v. 5, n.1, p. 29-51, 2016.

LI, Z.; BOWERMAN, S.; HEBER, D. Health ramifications of the obesity epidemic. **Surgical Clinics of North America**, v. 5, n.4, p. 681-701, 2005.

LOPEZ-PEREZ, S.J.; URENA-GUERRERO, M.E.; MORALES-VILLAGRAN A. monosodium glutamate neonatal treatment as a seizure and excitotoxic model. **Brain Research**, v. 1317, p. 246-256, 2010.

LU, X.Y. Role of central melanocortin signalling in eating disorders. **Psychopharmacology Bulletin**, v.35, p. 45-65, 2001.

LUCHESI, C.; BRANDAO, R.; OLIVEIRA, R.; NOGUEIRA, C. W.; SANTOS, F. W. Efficacy of diphenyl diselenide against cerebral and pulmonary damage induced by cadmium in mice. **Toxicology Letters**, v. 173, p. 181-190, 2007.

LUCHESI, C.; BARTH, A.; DA COSTA, G.P.; ALVES, D.; NOVO, D.LA R.; MESKO, M.F.; WILHELM, E.A. Role of 7-chloro-4-(phenylselenanyl) quinoline as an anti-aging drug fighting oxidative damage in different tissues of aged rats. **Experimental Gerontology**, v. 130, p. 110804, 2020.

LUTZ, T.A.; WOODS, S.C. Overview of animal models of obesity. **Current Protocols Pharmacology**, v. 5, p. 5-61, 2012.

LUZ, F.; HAY, P.; TOUYZ, S.; SAINSBURRY, A. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. **Nutrients**. 2018. V. 10, nº 7, p. 829. 7.

MADHAVADAS, S.; SUBRAMANIAN, S. Combination of Spirulina with glycyrrhizin prevents cognitive dysfunction in aged obese rats. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 39-44, 2015.

MANSUR, R.B.; BRIETZKE, E.; MCINTYRE, R. S. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 52, p. 89–104, 2015.

MARTINI, F.; BRUNING, C.A.; SOARES, D.M.; NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G. Inhibitory effect of ebselen on cerebral acetylcholinesterase activity in vitro: kinetics and reversibility of inhibition. **Current Pharmaceutical Desing**, USA, v. 21, p. 7, p. 920-924, 2015.

MAURIZI, G.; DELLA, D.G.; MAURIZI, A.; POLONI, A. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 1, p. 88-97, 2018.

MEDIC, N.; ZIAUDDEEN, H.; ERSCHKE, K.D.; FAROOQI, IS.; BULLMORE, ET.; NATHAN, P.J.; RONAN, L.; FLETCHER, PC. Increased body mass index is

associated with specific regional alternations in brain structure. **International Journal of Obesity**, v. 40, n. 7, p. 1177-1182, 2016.

MEHTA, A.; Prabhakar M.; Kumar, P.; Deshmukh R.; Sharma PL. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. **European Journal of Pharmacology**, v. 698, n. 1-3, p. 6-18, 2013.

MENG, R.; ZHU, D.L.; BI, Y.; YANG, D.H.; WANG, X.P. Anti-oxidative effect of apocynin on insulin resistance in high-fat diet mice. **Annals of clinical & Laboratory Science**, v. 41, p. 236-243, 2011.

MEOTTI, F.C.; STANGHERLIN, E.C.; NOGUEIRA, C.W.; ROCHA, J.B.T. Protective role of aryl and alkyl diselenides on lipid peroxidation..**Environmental Research**, v. 94, p. 276-282, 2004.

MESSING, R.O. Nervous System Disorders. **Pathophysiology of Disease** (5th ed.), 2006.

MEYER, J.H.; GINOVART, N.; BOOVARIWALA, A.; SAGRATI, S.; HUSSEY, D.; GARCIA, A.; YOUNG, T.; PRASCHAK-RIEDER, N.; WILSON, A.A.; HOULE, S. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain. **Archives of General Psychiatry**, v.63, n. 11, p. 1209-1216, 2006.

MIRANDA, R. A.; TORREZAN, R.; DE OLIVEIRA, J.C.; BARELLA, L.C.; DA SILVA FRANCO, C.C.; LISBOA, P.C.; MOURA, E.G.; MATHIAS, P.C. HPA axis and vagus nervous function are involved in impaired insulin secretion of MSG-obese rats. **Journal of Endocrinology**, v. 230, n. 1, p. 27-38, 2016.

MILANO W, De BIASIO V, Di MUNZIO W, FOGGIA G, CAPASSO A. Obesity: the new global epidemic. Pharmacological treatment, opportunities and limits for personalized therapy. **Endocrine, Metabolic and Immune Disorders Drug targets**. 2020.

MISKOWIAK, B.; PARTIKA, M. Effects of neonatal treatment with MSG (Monosodium glutamate) on hypothalamo-pituitary-thyroid axis in adult male rats. **Histology and Histopathology**, v. 8, n. 4, p.731-734, 1993.

MONTEIRO, J.C. Obesidade: diagnóstico, métodos e fundamentos. In: **Obesidade**. São Paulo: Lemos, p. 36-40, 1998.

MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. Patologia - Processos Gerais. 4 ed. São Paulo: **Atheneu.**, 1999.

MORRIS, M.C.; TANGNEY, C.C. Dietary fat composition and dementia risk. **Neurobiology of Aging**, v. 35, p.S59-64, 2014.

MRAZ, M.; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. 114-27, 2014.

MURUGAVEL, S.; STEPHEN, J. P.; SUBASHINI, R.; KRISHNAN, D. A. Synthesis, structural elucidation, antioxidant, CT-DNA binding and molecular docking studies of novel chloroquinoline derivatives: Promising antioxidant and anti-diabetic agents. **Journal of Photochemistry & Photobiology**. v. 173, p. 216-230, 2017.

NAM, S.T. Obesity-related digestive diseases and their pathophysiology. **Gut and Liver**, v. 11, n. 3, p. 323-334, 2017.

NANDIPATI, K.C.; SUBRAMANIAN, S.; AGRAWAL, D.K. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 426, pp. 27-45, 2017.

NAMURA, S.; NAGATA, I.; TAKAMI, S.; MASAYASU, H.; KIKUCHI, H. Ebselen reduces cytochrome c release from mitochondria and subsequent DNA fragmentation after transient focal cerebral ischemia in mice. **Stroke**, v.32, p.1906-1911, 2001.

NAGATA, M.; SUZUKI, W.; IZUKA, S.; TABUCHI, M.; MARUYAMA, H.; TAKEDA, S.; ABURADA, M.; MIYAMOTO, K-I. Type 2 Diabetes Mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. **Methods in Molecular Biology**, v. 55, n. 2, p. 109-115, 2006.

NARDELLI, T.R.; RIBEIRO, R.A.; BALBO, S.L.; VANZELA, E.C.; CARNEIRO, E.M.; BOSCHERO, A.C.; BONFLEUR, M.L. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate-obese rats. **Amino Acids**, v. 41, n. 4, p. 901-8, 2011.

OLIVEIRA, L.P.; ASSIS, A.M.O.; SILVA, M.C.M.; SANTANA, M.L.P.; SANTOS, N.S.; PINHEIRO, S.M.C.; BARRETO, M.L.; SOUZA, C.O. Factors associated

with overweight and abdominal fat in adults in adults in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 25, n. 3, p. 570-582, 2009.

OLIVER, E.; MCGILLICUDDY, F.; PHILLIPS, C.; TOOMEY, S.; ROCHE, H.M. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, p. 232–243, 2010.

OLNEY, J.W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, v. 164, n. 3880, p. 719–21, 1969.

ONALAPO, A.Y., ODETUNDE, I.; AKINTOLA A.S.; OGUNDEJI M.O.; AJAO, A.; OBELAWO, A.Y.; ONALAPO OJ. Dietary composition modulates impact of food-added monosodium glutamate on behavior, metabolic status and cerebral cortical morphology in mice. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, n. 417-428, 2019.

ONALAPO, O.J.; AREMU, O.S.; ONALAPO, A.Y. Monosodium glutamate-associated alterations in open field, anxiety-related and conditioned place preference behaviours in mice. **Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology**, v. 390, n. 7, p. 677-689, 2017.

ORIÁ, R.B.; BRITO, G.D.C. Sistema digestório: integração básico- clínica. **1ª edição**, cap, v. 16, p. 390-409, 2016.

PAPP, L.V.; HOLMGREN, A.; KHANNA, K.K. Selenium and selenoproteins in health and disease. **Antioxid Redox Signal**. v.12, n.7, p. 93-5, 2010.

PAPPACHAN, J. M.; VISWANATH, A. K. Medical Management of Diabetes: Do We Have Realistic Targets? **Current Diabetes Reports**, v. 17, n. 1, p. 4, 2017.

PILLAI, R.; UYEHARA-LOCK, J.H.; BELLINGER F.P. **IUBMB life**, 66 (2014) 229-239.

PI-SUNYER, F.X. Obesity: criteria and classification. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.59, p. 505-509, 2000.

PI-SUNYER, X. A clinical view of the obesity problem. **Science**, v.299, n. 5608, p. 859-860, 2003.

PINHO, C.P.; DINIZ, A.S.; ARRUDA, I.K.G.; FILHO, M.B.; COELHO, P.C.; SEQUEIRA, L.A.S.; LIRA, P.I.C. Prevalence of abdominal obesity and associated factors among individuals 25 to 59 years of age in Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 313-24, 2013.

PINZ, M.; DOS REIS, A.S. ; VOGT, A.G. ; KRÜGER, R.; ALVES, D.; JESSE, C.R.; ROMAN, S.S.; SOARES, M.P.; WILHELM, E.A.; LUCHESE, C. Current advances of pharmacological properties of 7-chloro-4-(phenylselenanyl) quinoline: Prevention of cognitive deficit and anxiety in Alzheimer?s disease model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p. 1006-1014, 2018.

PINZ, M.; REIS, A.S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M.J.; GOLDANI, B.S.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-Phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal of Pharmacology** , p. 122-128. 2016.

PISCHON, T.; BOEING, H.; HOFFMAN K. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. **New England Journal of medicine**. v. 359, p. 2105-2120, 2008.

PISTELL, P.J.; MORRISON, C.D.; GUPTA, S.; KNIGHT, A.G.; KELLER, J.N.; INGRAM, D.K.; BRUCE-KELLER, A.J. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 219, p. 25–32, 2010.

PROFENO, L.A.; PORTEINSSON, A.P.; FARRONE, S.V. Meta-analyses of Alzheimers disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. **Biological Psychiatry**, v. 67, p. 505-12, 2010.

PURNELL, J.Q.; LAHNA, D.L.; SAMUELS, M.H.; ROONEY, W.D.; HOFFMAN, W.F. Loss of pons-to-hypothalamic white matter tracks in brainstem obesity. **International Journal of Obesity (Lond.)**, v. 38, p. 1573-1577, 2014,

QUINES, C. B.; ROSA, S.G.; DA ROCHA, J.T.; GAI, B.M.; BORTOLATTO, C.F.; DUARTE, M.M.; NOGUEIRA, C.W. Monosodium glutamate, a food additive, induces depressive-like and anxiogenic-like behaviors in young rats. *Life Sciences*, v. 107, p. 27–31, 2014.

QUINES, C.B.; ROSA, S.G.; CHAGAS, P.M.; DA ROCHA, J.T.; DOBRACHINSKI, F.; CARVALHO N.R.; SOARES, F.A.; DA LUZ, S.C.; NOGUEIRA, C.W. Homeostatic effect of p-chloro-diphenyl diselenide on glucose metabolism and mitochondrial function alterations induced by monosodium glutamate administration to rats. **Amino Acids**. 48(1), 137-148, 2016a.

QUINES, C.B.; ROSA, S.G.; VELASQUEZ, D.; DA ROCHA, J.T.; NETO, J.S.; NOGUEIRA, C.W. Diphenyl diselenide elicits antidepressant-like activity in rats exposed to monosodium glutamate: a contribution of serotonin uptake and Na, K - ATPase activity. **Behavioural Brain Research**, v. 15, n. 301, p. 167-167, 2016b

QUINES, C.B.; ROSA, S.G.; VELASQUEZ, D.; PRADO, V.C.; NETO, J.S.S.; NOGUEIRA, C.W. (p-ClPhSe)₂ stabilizes metabolic function in a rat model of neuroendocrine obesity induced by monosodium glutamate. **Food and Chemical Toxicology**, 118, 168-180, 2018.

RAJI, C.A.; HO, A.J.; PARIKSHAK, N.N.; BECKER, J.T.; LOPEZ, O.L.; KULLER, L.H.; HUA, X.; LEOW, A.D.; TOGA, A.W.; THOMPSON, P.M. Brain structure and obesity. **Human Brain Mapping**, v. 31, n. 3, p. 353-364, 2010.

RAMALHO, J.B.; IZAGUIRRY, A.P.; SOARES, M.B.; SPIAZZI, C.C.; PAVIN, N.F.; AFFELDT, R.F.; LUDTKE, D.S.; PINTON, S.; SANTOS, F.W.; PRIGOL, M. Slenofuranoside improves long-term memory deficits in rats after exposure to monosodium glutamate: involvement of Na⁺,K⁺-ATPase activity. **Physiology Behavior**. 184: 27-33, 2018.

RAYMAN, M. P.; INFANTE, H. G.; SARGENT, M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. **Brazilian Journal of Nutrition**, v.100, n.4, p.238–53, 2008.

RAYMAN, M.P. Selenium and human health. **The Lancet**, v.379, p.1256-1268, 2012.

REIS, A.S.; PINZ, M.; DUARTE, L.F.B.; ROEHRS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **Journal of Psychiatric Research**, v. 84, p. 191-199, 2017.

REMKE, H.; WILSDORF, A.; MÜLLER, F. Development of hypothalamic obesity in growing rats. **Experimental Pathology**, v. 33, n. 4, p. 223-232, 1988.

REYES, F.G.R. Umami y Glutamato: aspectos químicos, biológicos y tecnológicos. **São Paulo: Plêiade**, 645 p. 978-85-7651-228-8, 2013.

RISSANEN, A.M.; HELIOVAARA, M.; KNEKT, P.; REUNANEN, A.; AROMAA, A. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 45, p. 419-430, 1991.

ROJAS-CASTAÑEDA, J.C.; VIGUERAS-VILLASEÑOR, R.M.; CHAVEZ-SALDAÑA, M.; ROJAS, P.; GUITÉRREZ-PÉREZ, O.; ROJAS, C.; ARTEAGA-SILVA, M. Neonatal exposure to monosodium glutamate induces morphological alterations in suprachiasmatic nucleus of adult rat. **International Journal Of Experimental Pathology**, v. 97, n. 1, p. 18-26, 2016.

ROSE, E.M.; KOO, J.C.; ANTFLICK, J.E., AHMED, S.M.; ANGERS, S.; HAMPSON, D.R. Glutamate Transporter Coupling to Na,K-ATPase. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 25, p. 8143-8155, 2009.

ROSA, S.G.; QUINES, C.B.; STANGHERLIN, E.C.; NOGUEIRA, C.W. Diphenyl diselenide ameliorated monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters. **Physiology & Behavior**, v. 155, p. 1-8, 2016.

ROSA SG, QUINES CB, DA ROCHA JT, BORTOLATTO CF, DUARTE T, NOGUEIRA CW Antinociceptive action of diphenyl diselenide in the nociception induced by neonatal administration of monosodium glutamate in rats. **European Journal of Pharmacology** , 71, p. 758:64. 2015.

ROSSATO, J. I.; ROSSATO, L. A.; KETZER, F. B.; CENTURIAO, S. J.; N. SILVA, N.; LÜDTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN M. A.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant Properties of New Chalcogenides Against Lipid Peroxidation in Rat Brain. **Neurochemical Research**. v. 27, p. 297-303. 2002.

ROSENKRANZ, J.A.; GRACE, A.A. Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. **Journal of Neuroscience**, v. 21, p. 4090–4103, 2001.

SÁ, B.N.N.; MOURA, C.E. Excesso De Peso: Determinantes Sociodemográficos E Comportamentais Em Adultos. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27 nº 7, 2011.

SADEGHIRAD, B.; DUHANEY, T.; MOTAGHIPISHEH, S.; CAMPBELL, N. R. C.; JOHNSTON, B. C. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 10, p. 945-959, 2016

SAIKRISHNA, K., R. KUMARI, K. CHAITANYA, S. BISWAS, P. G. NAYAK, J. MUDGAL, A. KISHORE, AND K. NANDAKUMAR. Combined administration of monosodium glutamate and high sucrose diet accelerates the induction of type 2 diabetes, vascular dysfunction, and memory impairment in rats. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 37, v. 1, p. 63–80, 2018.

SARTURI, J. B.; NEVES, J.; PERES, K. G. Obesity in adults: a population based study in a small town in South of Brazil, 2005. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 105-13, 2010.

SANTOS, M.R.; BARROS, P.R.; BORTOLUZZI, J.H.; MENEGHETTI, M.R.; DA SILVA, Y.K.; DA SILVA, A.E.; DA SILVA, S.M.; ALEXANDRE, M.M.S. Synthesis and evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of 4-aminoquinoline derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. V. 23, P. 4390-4396. 2015

SASAKI-HAMADA S., HOJO Y., KOYAMA H., OTSUKA H., OKA JI. Changes in hippocampal synaptic functions and protein expression in monosodium glutamate-treated obese mice during development of glucose intolerance. *European Journal of Neuroscience*, v. 41, n. 11, p. 1393-1401, 2015.

SAVEGNAGO, L.; VIEIRA, A.I.; SEUS, N.; GOLDANI, B.S.; CASTRO, M.R.; LENARDÃO, E.J.; ALVES, D. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v.54, p.40-44, 2013.

SCHOENFELD, T.J.; GOULD E. "Stress, stress hormones, and adult neurogenesis." **Experimental Neurology**, v. 233, n. 1, p. 12-21, 2012.

SCHMIDT, M.I.; SAAD, M.J.A.; DUNCAN, B.B. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. **Drug Discovery Today disease Mechanisms**, v. 2, n. 3, p. 307-312, 2005.

SCOMPARIN, D. X.; GOMES, R.M.; GRASSIOLLI, S.; RINALDI, W.; MARTINS, A.G.; OLIVEIRA, J.C.; GRAVENA, C.; MATHIAS, P. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training

exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine**, Totowa, v. 36, no. 3, p. 510- 517, 2009.

SCHOMBURG, L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. **National Review of Endocrinology**, v.8, n.3, p.160-71, 2011.

SEALE, P. Brown adipose tissue biology and therapeutic potential. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, n. 14, p. 1-2, 2013.

SICHIERI, R. Medidas e determinantes da obesidade. In: . Epidemiologia da obesidade. Rio de Janeiro : Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, p. 15-4, 1998.

SILVA, V.D.G.; REIS, A.S. ; PINZ, M; DA FONSECA, C.A.R.; DUARTE, L.F.B.; ROEHRS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. Further analysis of acute antinociceptive and anti-inflammatory actions of 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline in mice. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 31, p. 513-525, 2017.

SMITH, E.; HAY, P.; CAMPBELL, L.; TROLLOR, J.N. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 9, p. 740-55, 2011.

STANGHERLIN, E. C.; ROCHA, J. B. T.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl ditelluride impairs short term memory and alters neurochemical parameters in young rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. v. 91, p. 430-435, 2009.

SOARES, R.; COSTA, C. Estresse oxidativo, inflamação e angiogênese na síndrome metabólica. New York, NY, EUA: **Springer Science**, pp. 1-19, 2009.

SPERETO, G.F.; LEITE, R.D.; DUARTE, A.C.G.O. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 2014.

SWAMY, A.H.; PATEL, N.L.; GADAD, P.C.; KOTI, B.C.; PATEL, U.M.; THIPPESWAMY, A.H.; MANJULA, D.V. Neuroprotective activity of Pongamia

pinnata in Monosodium glutamate-induced neurotoxicity in rats. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, pp. 657-663, 2013.

SWANSON, C.J.; BURES, M.; JOHNSON, M.P.; LINDEN, A.M.; MONN, J.A.; SCHOEPP, D.D. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. **Nature Reviews**, v. 4, p. 131–144. (2005)

THOMPSON, M.C.; NORTON, N.S.; RODRIGUEZ-SIERRA, J.F.; LIPPIELLO, L. Is glutamate-induced reduction in growth hormone-releasing hormone a neuroendocrine model of aging in the rat? **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society**, v. 206, pp. 69-75, 1994.

TONDO, M.; et al. Selenium concentration in cerebrospinal fluid samples from a paediatric population. **Neurochemistry Research**, v. 35, n. 8, p. 1290-1293, 2010.

TORREZAN, R.; MALTA, A.; DE SOUZA RODRIGUES, W.N.; SANTOS, A.A.A.; MIRANDA, R.A.; MOURA, E.G.; DE FREITAS, M.P.C. MSG-obesity onset is associated with disruption of central control os the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system. **Journal of neuroendocrinology**, e12717, 2019.

TORDOFF, Michael G.; ALEMAN, Tiffany R.; MURPHY, Michelle C. No effects of monosodium glutamate consumption on the body weight or composition of adult rats and mice. **Physiology & Behavior**, Amsterdam, v. 107, n. 3, p. 338-345, 2012.

TRUEBA, G.P.; SANCHEZ, G.M.; GIULIANI, A. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. **Frontier Bioscience**, v.9, p.2029-44, 2004.

TUCSEK, Z.; TOTH, P.; SOSNOWSKA, D.; GAUTAM, T.; MITSCHELEN, M.; KOLLER, A.; SZALAI, G.; SONNTAG, W.E.; UNGVARI, Z.; CSISZAR, A. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer`s disease. **The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 10,p. 1212-1226, 2013.

VAINIK, U.; DAGHER, A.; DUBÉ, L.; FELLOWS, L.K. Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 3, p. 279-99, 2013.

VANDEKERCKHOVE, S.; D'HOOGE, M. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 16, p. 5098-5119, 2015.

VOGT, A.G.; VOSS, G.T.; DE OLIVEIRA, R.L.; PALTIAN, J.J.; DUARTE, L.F.B.; ALVES, D.; JESSE, C.R.; ROMAN, S.S.; ROEHRS, J.A.; WILHELM, E.A.; LUCHESE, C. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselenyl-quinoline. **Chemico-Biological Interactions**, v. 282, p. 7-12, 2018.

VOLKOW, N.D.; WANG, G.J.; BALER, R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 15, p. 37-46, 2011.

VOSS, G.T.; OLIVEIRA, R.L.; DE SOUZA, J.F.; DUARTE, L.F.B.; FAJARDO, A.R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselenyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. **Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications**, v. 84, p. 90-98, 2018.

WADDEN, T.A.; WEBB, V.L.; MORAN, C.H.; BAILER, B.A. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behaviour therapy. **Circulation**, v. 125, p. 1157-1170, 2012.

WALTHER, K.; BIRDSILL, A.C.; GLISKY, E.L.; RYAN, L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. **Human Brain Mapping**, 31, 1052-1064, 2010.

WANG, G.J.; VOLKOW, N.D.; THANOS, P.K.; FOWLER, J.S. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: A concept review. *Journal of Addictive Diseases*, v. 23, p. 39-53, 2004.

WANG, X.; WU, H.; LONG, Z.; SUN, Q.; LIU, J.; LIU, Y.; HAI, C. Differential effect of Se on insulin resistance: regulation of adipogenesis and lipolysis. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 415, n. 1-2, p. 89-102, 2016.

WHITMER, R. A.; GUNDERSON, E. P.; BARRETT-CONNOR, E.; QUESENBERRY, C. P.; YAFFE, K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. **British Medical Journal**, v. 330, n. 7504, p. 1360, 2005.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI classification. Disponível em: . Acesso em 10/01/2017.

WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. **WHO Obesity Technical Report Series**, v. n. 284, p. 256, 2000.

YAMAGUCHI, T.; SANO, K.; TAKAKURA, K.; SAITO, I.; SHINOHARA, Y.; ASANO, T.; YASUHARA, H. Ebselen in Acute Ischemic Stroke A Placebo-Controlled, Double-blind Clinical Trial. **Stroke**, v.29, p.12-17, 1998.

YANOVSKI, J.A.; YANOVSKI. Long-term drug treatment of obesity. A systematic and clinical review. **Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 1, p. 74-86, 2006.

YOUN H.S. et al. Selenium suppresses the activation of transcription factor NF-kappa B and IRF3 induced by TLR3 or TLR4 agonists. **International immunopharmacology**, v.8, n.3, p.495-501, 2008.

ZHANG, S. ROCOURT, C.; CHENG, W.H. Selenoproteins and the aging brain. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.131, n.4, p.253-260, 2010.

ZHANG, Y.; LIU, J.; YAO, J.; JI, G.; QIAN, L.; WANG, J.; ZHANG, G.; TIAN, J.; NIE, Y.; ZHANG, Y.E.; GOLD, M.S.; LIU, Y. Obesity: Pathophysiology and Intervention. **Nutrients**, v. 6, p. 5153-5183, 2014.

ZHAO, B-B; CHEN, L-L; LONG, Q-H; XIE, G-J; XU, B; LI, Z-L; WANG, P; LI, H. Preventive effects of escitalipram against anxiety-like depressive behaviors in monosodium glutamate-treated rats subjected to partial hepatectomy. **Frontiers in Psychology**, v. 10, p. 2461, 2019.

WILHELM, E. A.; MACHADO, N. C.; PEDROSO, A. B.; GOLDANI, B. S.; SEUS, N.; MOURA, S.; SAVEGNAGO, L.; JACOB, R. G.; ALVES D. Organocatalytic synthesis and evaluation of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxamides as

potential antinociceptive, anti-inflammatory and anticonvulsant agent. **RSC Advances**, v.78, p.41437-41445, 2014.

WILHELM, E.A.; FERREIRA, A.T.; PINZ, M.P.; DOS REIS, A.; VOGT, A.G.; STEIN, A.L.; ZENI, G.; LUCHESE, C. Antioxidant effect of quinoline derivative containing or not selenium: relationship with antinociceptive action quinolines are antioxidant and antinociceptive. **Anais da academia brasileira de ciências**. V.89, p. 457-467, 2017.

XIA, C.L.; WANG, N.; GUO, Q.L.; LIU, Z.Q.; WU, J.Q.; HUANG, S.L.; OU, T.M.; TAN, I.H.; WANG, H.G.; DING LI, D.; HUANG, Z.S. Design, synthesis and evaluation of 2-arylethenyl-N-methylquinolinium derivatives as effective multifunctional agents for Alzheimers disease treatment. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v.130, p.139-153, 2017.

Anexo
Comitê



Pelotas, 29 de novembro de 2017

Certificado

Certificamos a proposta intitulada "Avaliação do efeito de um composto orgânico de selênio em um modelo de obesidade induzido por glutamato monossódico em ratos Wistar" registrada na CEEA sob o número 8358-2017, de responsabilidade de **Cristiane Luchese** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua complementação pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de 06/11/2017.

Finalidade	(X) Pesquisa () Ensino
Vigência da autorização	02/01/2018 a 02/12/2019
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus</i> /Wistar
Nº de animais	8 fêmeas prenhes e aprox. 80 filhotes
Idade	8 fêmeas adultas e 80 filhotes
Sexo	Fêmeas e machos
Origem	Biotério Central - UFPEL

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à CEEA.

M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix

Presidente da CEEA

Ciente em: ____ / ____ /2017

Assinatura do Professor Responsável: _____