

EFEITO PROTETOR DO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA CONTRA O DANO DE MEMÓRIA E A PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA CEREBRAL EM UM MODELO DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM CAMUNDONGOS

JULIA VICENTE BIONDI¹; MIKAELA PEGLOW PINZ²; GUSTAVO BIERHALS BLÖDORN³; DIEGO ALVES⁴; ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – juliavbiondi@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – gustavoblodorn@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (coorientadora)

⁶Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

A demência é uma doença de caráter crônico e/ou progressivo que apresenta como principal consequência o dano à função cognitiva. Dentre os diversos tipos de demências existentes, destaca-se a Doença de Alzheimer (DA), que é responsável por cerca de 60 a 80% dos casos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020). A DA, por sua vez, é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por sintomas como perda de memória, distúrbios comportamentais, dificuldades de cognição e comprometimento da linguagem (SERENIKI; VITAL, 2008). Sendo a DA uma patologia complexa e multifatorial, sua origem e desenvolvimento ainda não estão completamente elucidados, entretanto, sabe-se que existe o envolvimento do déficit colinérgico, da neuroinflamação e do estresse oxidativo (HAMPEL et al. 2018; SERRANO-POZO et al. 2011).

Compreendendo essa hipótese, o modelo de indução da DA em animais utilizando a estreptozotocina (STZ), uma glicosamina-nitrosureia que apresenta efeito tóxico a nível de sistema nervoso central, vem sendo amplamente empregada para o estudo desta doença (GENRIKHS et al. 2017). A aplicação de STZ causa um comprometimento no metabolismo de glicose, um estresse oxidativo, uma alteração da sinalização sináptica, entre outros mecanismos, que resultam em morte celular, provocando uma alteração cognitiva, sendo assim um modelo utilizado para mimetizar a DA (KAMAT et al. 2016).

Ademais, a DA é uma patologia que ainda não apresenta cura, e, portanto, seu tratamento é caracterizado como paliativo, mas que não impede a progressão da doença (FISH et al. 2019). Expondo isto somado aos efeitos adversos que esses tratamentos ocasionam ao paciente, compostos contendo selênio tem atraído atenção de pesquisadores como novas alternativas terapêuticas de distúrbios como a DA, por apresentarem características antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, como é o caso do 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) (PINZ et al. 2018; BARTH et al. 2019).

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito protetor do composto 4-PSQ contra o dano de memória e a oxidação de lipídios cerebrais em um modelo de DA induzido por STZ em camundongos.

2. METODOLOGIA

A fim de realizar o protocolo experimental, foram utilizados camundongos machos da raça *Swiss*, pesando entre 25 e 35g, cedidos pelo Biotério Central da

Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Todos os procedimentos foram executados sob aprovação prévia da Comissão de Ética e Experimentação Animal da UFPeL (CEEa 7046/2016). O composto utilizado neste estudo, 4-PSQ (Figura 1), foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LaSOL) de acordo com DUARTE et al. (2017).

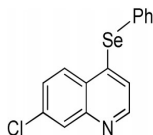


Figura 1: Estrutura química do composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ).

Os animais foram submetidos a um pré-tratamento do 1º ao 14º dias do protocolo experimental, uma vez ao dia, com o composto 4-PSQ (1 mg/kg) ou donepezila (1 mg/kg) (utilizado como controle positivo), ou óleo de canola (utilizado como veículo 10 mL/kg), por via intragástrica (i.g.). No 15º e 17º dias, os animais receberam uma injeção intracerebroventricular (i.c.v.) de STZ (2 µL/2,5 mg/mL) ou solução salina 0,9% (2 µL) (PINTON et al. 2011; HALEY; MCCORMICK, 1957). Para a realização desse procedimento, todos os animais foram devidamente anestesiados através da inalação por isoflurano. Conforme os tratamentos administrados, os animais foram separados em 5 grupos, sendo eles: (I) Controle (tratados com óleo de canola e salina), (II) 4-PSQ (tratados com 4-PSQ e salina), (III) STZ (tratados com óleo de canola e STZ), (IV) STZ + 4-PSQ (tratados com 4-PSQ e STZ) e (V) STZ + DON (tratados com donepezila e STZ). Nos 33º e 34º dias do protocolo experimental, os animais foram submetidos à tarefa da esQUIVA inibitória, de acordo com SAKAGUCHI et al. (2006). Esta tarefa foi utilizada para avaliar a memória não espacial aversiva de longo prazo dos camundongos.

No 35º dia, os animais foram submetidos a eutanásia através da inalação de isoflurano, e os córtices cerebrais e os hipocampus dos camundongos foram removidos, a fim de avaliar os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) nas estruturas cerebrais, como uma medida de peroxidação. Os níveis de TBARS foram determinados conforme descrito por OHKAWA et al. (1979). Os dados foram descritos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) e a estatística foi realizada utilizando a análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Newman Keuls. Os resultados de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o resultado apresentado na figura 2, no dia do treino na tarefa da esQUIVA inibitória, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos. No dia do teste, o grupo induzido com STZ apresentou uma redução no tempo de descida da plataforma em comparação com o grupo controle, indicando que houve um prejuízo na memória não espacial aversiva de longo prazo nos animais. Além disso, o pré-tratamento com o 4-PSQ foi capaz de proteger contra o dano de memória induzido pela STZ e o grupo de animais pré-tratados com donepezila também protegeu contra o dano de memória.

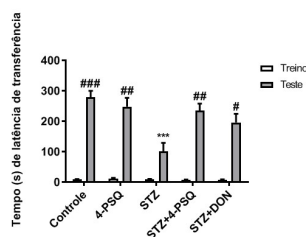


Figura 2: Efeito do 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) na tarefa da esquiiva inibitória no modelo de Doença de Alzheimer (DA) em camundongos. (***) indica $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle e (#), (##) e (###) indicam $p < 0,05$, $p < 0,01$ e $p < 0,001$ respectivamente, quando comparado com o grupo STZ.

Os dados apontados na figura 3A demonstram que a STZ aumentou os níveis de TBARS no córtex cerebral dos camundongos, quando comparado ao grupo controle. Isso indica que ocorreu um aumento na peroxidação lipídica em decorrência do dano oxidativo causado pela STZ nesta estrutura cerebral. Em contrapartida, o pré-tratamento com o 4-PSQ protegeu contra o aumento nos níveis de TBARS causado pela STZ, sugerindo um possível efeito em reduzir o dano oxidativo no córtex cerebral dos camundongos. Por outro lado, a figura 3B apresenta que não houveram diferenças estatísticas entre os grupos controle e STZ. O pré-tratamento com a donepezila reduziu os níveis de TBARS, quando comparado ao grupo induzido com STZ.

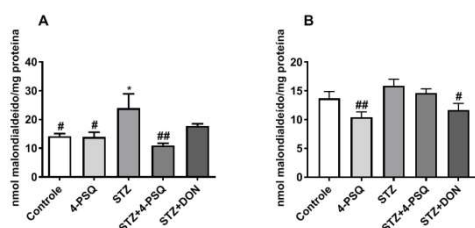


Figura 3: Efeito do 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em (A) córtex cerebral e (B) hipocampo dos camundongos submetidos a um modelo de Doença de Alzheimer (DA). (*) indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo controle e (#) e (##) indicam $p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente, quando comparado com o grupo STZ.

4. CONCLUSÕES

A partir dos dados apresentados, foi possível constatar que o 4-PSQ protegeu contra o prejuízo de memória e o dano oxidativo no córtex cerebral de camundongos. Ademais, outras pesquisas devem ser desenvolvidas a fim de avaliar os mecanismos de ação envolvidos na atividade do composto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alzheimer's Association. **2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures**. Alzheimers Dement, Chicago, 2020. Online. Disponível em: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
- BARTH, A.; VOGT, A. G.; DOS REIS, A. S.; PINZ, M. P.; KRÜGER, R.; DOMINGUES, W. B.; ALVES, D.; CAMPOS, V. F.; PINTON, S.; PAROUL, N.; WILHELM, E. A.; 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.

DUARTE, L. F. B.; BARBOSA, E. S.; OLIVEIRA, R. L.; PINZ, M. P.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A.; ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 3319-3322, 2017.

FISH, P. V.; STEADMAN, D.; BAYLE, E. D.; WHITING, P. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 2, p. 125-133, 2019.

GENRIKHS, E. E.; STELMASHOOK, E. V.; GOLYSHEV, S. A.; ALEKSANDROVA, O. P.; ISAEV, N. K. Streptozotocin causes neurotoxic effect in cultured cerebellar granule neurons. **Brain Research Bulletin**, v. 130, p. 90-94, 2017.

HALEY, T. J.; MCCORMICK, W. G. Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, v. 12, p. 12-15, 1957.

HAMPEL, H.; VERGALLO, A.; AGUILAR, L. F.; BENDA, N.; BROICH, K.; CUELLO, C.; CUMMINGS, J.; DUBOIS, B.; FEDEROFF, H. J.; FIANDACA, M.; GENTHON, R.; HABERKAMP, M.; KARRAN, E.; MAPSTONE, M.; PERRY, G.; SCHNEIDER, L. S.; WELIKOVITCH, L. A.; WOODCOCK, J.; BALDACCI, F.; LISTA, S. Precision pharmacology for Alzheimer's disease. **Pharmacological Research**, v. 130, p. 331-365, 2018.

KAMAT, P. K.; KALANI, A. K.; RAI, S.; TOTA, S. K.; AHMAD, A. S. Streptozotocin Intracerebroventricular – Induced Neurotoxicity and Brain Insulin Resistance: a Therapeutic Intervention for Treatment of Sporadic Alzheimer's Disease (sAD)-Like Pathology. **Molecular Neurobiology**, v. 53, p. 4548–4562, 2016.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, p. 351-358, 1979.

PINTON, S.; ROCHA, J. T.; GAI, B. M.; PRIGOL, M.; ROSA, L. V.; NOGUEIRA, C. W. Neuroprotector effect of p,p'-methoxyl-diphenyldiselenide in a model of sporadic dementia of Alzheimer's type in mice: contribution of antioxidant mechanism. **Cell Biochemistry and Function**, v. 29, p. 235–243, 2011.

PINZ, M. P.; 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-(phenylselanyl) quinoline: Prevention of cognitive deficit and anxiety in Alzheimer's disease model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p. 1006-1014, 2018.

SAKAGUCHI, M.; KOSEKI, M.; WAKAMATSU, M.; MATSUMURA, E. Effects of systemic administration of beta-casomorphin-5 on learning and memory in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 530, p. 81-87, 2006.

SERRANO-POZO, A.; FROSCH, M.P.; MASLIAH, E.; HYMAN, B.T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor Perspect Med**, v. 1, n. 1, p. 1-24, 2011.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, 2008.