

ATIVIDADE PROTETORA DE 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA NO DÉFICIT DE MEMÓRIA E NA ANSIEDADE EM UM MODELO DE DOENÇA DE ALZHEIMER

MIKAELA PEGLOW PINZ¹; GUILHERME TEIXEIRA VOSS²; ROBERTA KRUGER³; DIEGO ALVES⁴; ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – gui_voss@hotmail.com ³Universidade Federal de Pelotas – robertinhakruger@hotmail.com ⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora) ⁶Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), tem se tornado a mais frequente desordem neurodegenerativa associada à idade (QUERFURTH, 2010). Esta desordem é caracterizada pela irreversível e progressiva perda de memória, diminuição do desempenho das atividades diárias, incapacidade de fazer cálculos e de usar objetos comuns, deterioração das habilidades visuais e espaciais, seguido de demência (SERENIKI, 2008). Alguns distúrbios comportamentais, tais como agressividade, alucinação, desilusão, apatia, desinteresse, ansiedade e depressão (BLENNOW et al., 2006) encontram-se associados a DA.

A fisiopatologia desta doença ainda não está bem esclarecida, mas acredita-se que é uma desordem multifatorial que pode envolver diversos aspectos, dentre eles a formação de placas senis contendo o peptídeo β -amiloide (β a), (AVRAMOVICH et al., 2002). Os eventos que ocorrem na DA acarretam em alterações na neurotransmissão. A acetilcolina (ACh) é um importante neurotransmissor que está amplamente envolvido no aprendizado e na memória e encontra-se reduzido na DA (SCHLIEBS e ARENDT; 2006).

Esta patologia não tem cura, e o tratamento disponível é apenas sintomático. Dentre os fármacos utilizados encontram-se os inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) (ALVES et al., 2012). Neste sentido, a busca por alternativas terapêuticas são de grande relevância. Com isso, o composto 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ), um derivado de quinolina com um substituinte organoselênio, tem se destacado, pois demonstrou diversos efeitos farmacológicos (PINZ et al. 2016; REIS et al., 2017; SILVA et al., 2017). Tendo em vista os aspectos mencionados acima, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito protetor do 4-PSQ no déficit de memória e na ansiedade em um modelo de DA em camundongos, bem como verificar o efeito anticolinesterásico do composto.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEA 1974-2016). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss (20-25 g) provenientes do Biotério da UFPel.

O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPel, de acordo com Duarte et al. (2017).

Os animais foram divididos em quatro grupos (6 animais por grupo). Trinta minutos antes de iniciar a indução, os animais do grupo controle e β a receberam

óleo de canola (10 mg/ml) por via *per oral* (p.o.), enquanto os animais pertencentes aos grupos 4-PSQ e β a+4-PSQ receberam o composto 4-PSQ (1 mg/kg) (p.o.). Posteriormente os grupos β a e β a+4-PSQ foram induzidos por via intracerebroventricular (i.c.v.) com o peptídeo β a (3 nmol/ 3 μ l/por sitio) e os animais controle e 4-PSQ receberam solução salina 0,9% (3 μ l/por sitio) (IANISKI et al., 2012).

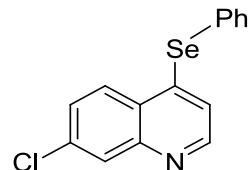


Figura 1. Estrutura química de 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina.

No 4º dia após a indução foi realizado o teste do labirinto em cruz elevada (PELLOW et al., 1985) para avaliar a possível ação ansiolítica do composto. Nos 12º e 13º dias após a indução foi realizada a tarefa da esquiva inibitória (SAKAGUCHI et. al., 2006), para avaliar a memória não espacial de longo prazo. No dia seguinte, os animais foram submetidos à eutanásia, e as estruturas cerebrais (côrte x e hipocampo) foram coletadas para dosagem da enzima AChE, conforme o método de Ellman (1961).

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Newman Keuls. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O peptídeo β a reduziu o percentual de entrada (Figura 2A) e tempo nos braços abertos (Figura 2B) no labirinto em cruz elevado, indicando um comportamento ansiogênico nos camundongos. Como demonstrado nas figuras 2A e 2B o 4-PSQ foi efetivo em proteger contra as alterações induzidas pela exposição ao peptídeo β a nos parâmetros analisados. Além disso, o composto aumentou o percentual de entrada (Figura 2A) e tempo nos braços abertos (Figura 2B) quando comparado ao grupo controle, demonstrando o efeito ansiolítico deste composto.

De acordo com o resultado demonstrado na Figura 3 não houve diferença entre os grupos na fase do treino da esquiva inibitória. Adicionalmente pode-se constatar que o peptídeo β a reduziu o tempo de descida da plataforma, indicando um comprometimento da memória dos animais (Figura 3), e a administração de 4-PSQ foi capaz de aumentar este tempo (Figura 3). Estes resultados indicam que o composto, foi capaz de melhorar a memória não espacial de longo prazo.

A figura 4 indica um aumento na atividade da enzima AChE no córte x cerebral (Figura 4A) e hipocampo (Figura 4B) dos animais induzidos pelo peptídeo β a. Além disso, o 4-PSQ reduziu a atividade da enzima AChE nas estruturas cerebrais (Figuras 4A e 4B). Adicionalmente o 4-PSQ diminuiu por si só a atividade da AChE no hipocampo (Figura 4B) dos camundongos quando comparado ao grupo controle. Desta forma, os resultados sugerem que este pode ser um possível mecanismo pelo qual houve uma melhora na memória dos animais, na tarefa da esquiva inibitória.

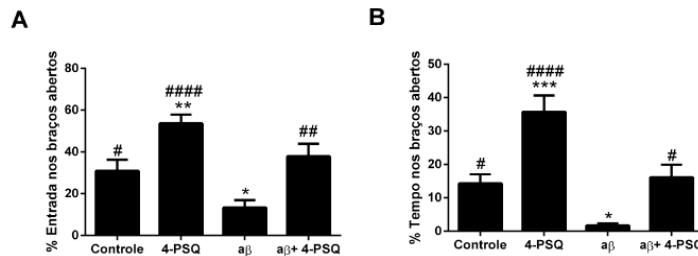


Figura 2. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ) (A) na percentagem de entradas e (B) percentagem de tempo de permanência nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (SEM) de 6 animais por grupo. (*) denota $p < 0,05$, (**) denota $p < 0,01$, (***) denota $p < 0,001$ em comparação com o grupo controle. (#) denota $p < 0,05$, (##) denota $p < 0,01$ (####) denota $p < 0,0001$ em relação ao grupo $\beta\alpha$ (análise de variância de duas vias / teste de Newman-Keuls).

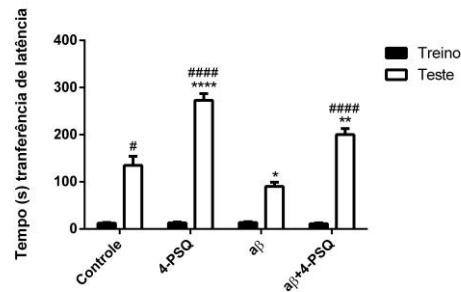


Figura 3. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ) na tarefa da esquiva inibitória. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (SEM) de 6 animais por grupo. (*) denota $p < 0,05$, (**) denota $p < 0,01$, (****) denota $p < 0,0001$ em comparação com o grupo controle. (#) denota $p < 0,05$, (####) denota $p < 0,0001$ em relação ao grupo $\beta\alpha$ (análise de variância de duas vias / teste de Newman-Keuls).

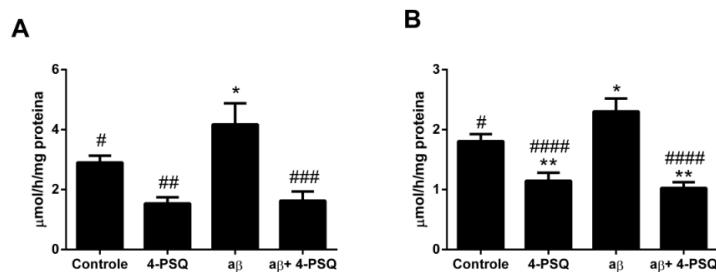


Figura 4. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ) na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) (A) no córtex e (B) no hipocampo dos camundongos. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (SEM) de 6 animais por grupo. (*) denota $p < 0,05$, em comparação com o grupo controle. (#) denota $p < 0,05$, (##) denota $p < 0,01$, (##) denota $p < 0,001$ (####) denota $p < 0,0001$ em relação ao grupo $\beta\alpha$ (análise de variância de duas vias / teste de Newman-Keuls).

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, o 4-PSQ protegeu contra o comprometimento da memória e da ansiedade em um modelo de DA induzido por $\beta\alpha$. Além disso, este composto

demonstrou o envolvimento da ação anticolinesterase, podendo ser uma alternativa promissora para a profilaxia da DA, contudo mais estudos são necessários para elucidar outros mecanismos envolvidos nestas ações.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, L.; CORREIA, A.S.A.; MIGUEL, R.; ALEGRIA, P.; BUGALHO, P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. **Frontiers in Neurology**, v.3, p.1-20, 2012.
- AVRAMOVICH, Y.; AMIT, T.; YOUDIM, M.B.H. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Stimulate Secretion of Non-amyloidogenic Precursor Protein. **The American Society For Biochemistry and Molecular Biology**, v.277, p. 31466-31473, 2002.
- BLENNOW, K.; DE LEON, M.J.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v.368, p.387-403, 2006.
- 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.
- ELLMAN, G.L; COURTNEY, K.D.; ANDRES, Jr. V.; FEATHERSTONE, M.R. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, California, v.7, n.1, p.88-95, 1961.
- IANISKI, F.R.; ALVES, C.B.; SOUZA, A.C.G.; PINTON, S.; ROMAN, S.S.; RHODEN, C.R.B.; ALVES,M.P.; LUCHESE, C. Protective effect of meloxicam-loaded nanocapsules against amyloid β peptide-induced damage in mice. **Behavioural Brain Research**, v.230, n. 100-107, 2012.
- PELOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v.14, p.149-167, 1985.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; SILVA, V.D.; DA ROCHA, M.J; GOLDANI, B.S.; ALVES, D. SAVEGNAGO, L.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal Pharmacology**, v.780, p.122-128, 2016.
- QUERFURTH, H.W.; LAFERLA, F.M. Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, v.362, p.329-44, 2010.
- REIS, A. S.; PINZ, M.; DUARTE, L. F. B.; ROEHR, J. A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **Journal of Psychiatric Research**, v.84, p.191-199, 2017.
- 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.
- SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, 30(1):suppl.0, 2008.
- SILVA, V.D.G.; REIS, A.S.; PINZ, M.; DA FONSECA, C.A.R.; DUARTE, L. F. B.; ROEHR, 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**, In Press, 2017.