

ÁCIDO TÂNICO PREVINE O DÉFICIT COGNITIVO E O DANO OXIDATIVO OBSERVADO EM MODELO EXPERIMENTAL DE DEMÊNCIA ESPORÁDICA DO TIPO ALZHEIMER

TIANE LERM RODRIGUES¹; MARIANA FREIRE BARBIERI GERZSON²;
PATHISE SOUTO OLIVEIRA³; MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SORARES⁴;
ROSELIA MARIA SPANEVELLO⁵; FRANCIELI MORO STEFANELLO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – tianelrodrigues@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – mgerzson@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – pathisesouto@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – mspereirasoares@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns atualmente, sendo responsável por mais de 80% dos casos de demência em pessoas idosas em todo o mundo. Cerca de 35 milhões de pessoas sofrem com a doença e a expectativa é que até 2050, quando mais de 25% da população será idosa, o número total de casos possa chegar a 100 milhões (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2014) elevando em muito a demanda nos serviços de saúde. Sabe-se que as manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas da doença resultam em um progressivo prejuízo das capacidades mentais e comportamentais levando o paciente a total incapacitação (ANAND et al., 2014).

Tendo em vista que nenhuma farmacoterapia atual é capaz de reverter o processo neurodegenerativo envolvido na DA, a prevenção desta patologia mostra-se uma estratégia bastante interessante. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito protetor do ácido tânico frente às alterações bioquímicas e comportamentais em um modelo experimental de demência esporádica do tipo Alzheimer, visto que, este composto já apresenta propriedades antioxidantes e neuroprotetoras confirmadas pela literatura (GÜLÇİN et al., 2010; MORI et al., 2012).

2. METODOLOGIA

2.1. Delineamento experimental: Foram utilizados ratos machos Wistar (200-250 g), os quais foram obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas, Brasil (CEEAA 4611-2015).

Os animais foram divididos em quatro grupos: controle, ácido tânico (AT), estreptozotocina (STZ) e ácido tânico mais estreptozotocina (AT + STZ). Os ratos dos grupos AT e AT + STZ foram tratados por gavagem com ácido tânico (30 mg/Kg de peso corporal) (MORI et al., 2012) diariamente por 14 dias (uma vez ao dia) e outros grupos (CTRL e STZ) receberam apenas o veículo (água) durante o mesmo período. No 15º dia os animais dos grupos STZ e AT + STZ receberam uma injeção intracerebroventricular (icv) bilateral de STZ (3 mg/Kg de peso corporal) e os ratos do grupo CTRL e AT receberam o mesmo volume de tampão citrato. Após a recuperação da cirurgia, os animais foram submetidos aos testes comportamentais e a seguir foram eutanasiados e o córtex cerebral dissecado para avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo.

2.2. Parâmetros comportamentais: O teste do campo aberto foi utilizado para avaliar a locomoção (KASTER et al. (2004) enquanto que o teste de reconhecimento de objetos foi realizado para verificar a integridade da memória do animal (DE LIMA et al., 2005).

2.3. Determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS): O TBARS, uma medida da peroxidação lipídica, foi determinado de acordo com o método descrito por OHKAWA et al., (1979) e expresso como nmol TBARS/mg de proteína.

2.4. Determinação da atividade da enzima catalase (CAT): A CAT foi determinada de acordo com o método descrito por AEBI (1984) e os resultados foram expressos em unidades/mg de proteína.

2.5. Análise estatística: Foi realizada utilizando o programa GraphPad Prism versão 5.0, as variáveis foram analisadas por ANOVA de duas vias seguida do *post hoc* de Bonferroni. Os valores foram considerados significativos para um $P < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No teste do campo aberto não houve diferença significativa no número de cruzamentos totais, pois a análise estatística não demonstrou interação entre os grupos neste parâmetro [$F_{(1,57)} = 0,06$; $P > 0,05$]. Desta forma, pode-se inferir que os tratamentos (AT ou STZ) não alteram a capacidade locomotora dos animais. Na tarefa de reconhecimento de objetos, fase de teste, a ANOVA de duas vias demonstrou uma interação entre os grupos experimentais [$F_{(1,48)} = 12,65$; $P < 0,001$], sugerindo que o STZ diminuiu o tempo total gasto na exploração de um novo objeto em comparação com o grupo controle. Este dado demonstra que nos animais submetidos ao modelo de demência há um prejuízo na memória e na aprendizagem e que o pré-tratamento com AT preserva a memória recente nestes animais.

Com relação aos parâmetros de estresse oxidativo, a análise estatística mostrou um aumento significativo na peroxidação lipídica no córtex cerebral dos animais do grupo STZ em comparação com o grupo controle e o AT preveniu significativamente este aumento [$F_{(1,15)} = 10,93$; $P < 0,01$]. Uma interação na ANOVA de duas vias demonstrou que o AT foi capaz de prevenir significativamente a redução na atividade da CAT [$F_{(1,17)} = 5,39$; $P < 0,05$] no córtex cerebral dos animais induzida por STZ.

Esses achados demonstram uma capacidade antioxidante do AT, prevenindo os possíveis danos no tecido cerebral induzidos por espécies reativas uma vez que previne a lipoperoxidação e o prejuízo da atividade de uma importante enzima antioxidante no modelo animal de demência esporádica tipo Alzheimer.

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, nossos achados mostram que o AT apresenta efeito neuroprotetor no modelo experimental de demência esporádica do tipo Alzheimer e esta ação pode estar relacionada à sua capacidade antioxidante.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**, v.10, p.47-92, 2014.

ANAND, R.; GILL, K. D.; MAHDI, A. A. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. **Neuropharmacology**, v.76, p.27-50, 2014.

ALI, S.F.; LEBEL, C.,; BONDY, S.C. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology**, v.13. p. 637-648, 1992.

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods Enzymology**, p.121-126, 1984.

DE LIMA MNM, LARANJA DC, CALDANA F, BROMBERG E, ROESLER R, SCHRÖDER N. Reversal of age-related deficits in object recognition memory in rats with l-deprenyl. **Experimental Gerontology**, v. 40, p.506-11. 2005.

GÜLÇİN I.; HUYUT Z.; ELMASTAS M.; ABOUL-ENEIN H.Y. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. **Arabian Journal of Chemistry**, v.3, p.43-53. 2010.

KAster, M.P.; ROSA, A.O.; ROSSO, M.M.; GOULART, E.C.; SANTOS, A.R.; RODRIGUES, A.L. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. **Neuroscience Letters**, v.355, p.21-24, 2004.

MISRA, H.P., FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **Journal Biological Chemical**, p.3170-3175, 1972.

MORI, T; REZAI-ZADEH, K; KOYAMA,N; ARENDASH, G; YAMAGUCHI, H;KAKUDA N; HORIKOSHI-SAKURABA, Y; TAN, J; TOWNC,T. Tannic Acid Is a Natural _-Secretase Inhibitor That Prevents Cognitive Impairment and Mitigates Alzheimer-like Pathology in Transgenic Mice. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, p. 6912-27. 2012

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.