

EFEITO NEUROPROTETOR DO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA EM UM MODELO DE OBESIDADE EM RATOS: ENVOLVIMENTO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE

KARLINE DA COSTA RODRIGUES¹; MARINA LAURA CHUPEL PIT TORRES²;
ROBERTA KRUGER³; DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵, ETHEL
ANTUNES WILHELM⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas – line.karline@hotmail.com;* ²*Universidade Federal de Pelotas – marinalaura_@hotmail.com;* ³*Universidade Federal de Pelotas – robertinhakruger@hotmail.com;* ⁴*Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com;*
⁵*Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br(orientadora);*
⁶*Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com (orientadora);*

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um dos maiores impasses da saúde global na atualidade, sendo que é prognóstica de outras doenças, como as neurometabólicas (SIMMONS et al., 2010). Além disto, há uma correlação entre o aumento de peso e o risco de desenvolver demência (LUCHSINGER, 2007), sendo esta definida como um declínio da memória associado ao déficit cognitivo podendo modificar o desempenho social (MCVEIGH e PASSMORE, 2006).

O glutamato monossódico (GMS) é um aditivo alimentar comumente utilizado em dietas humanas (WU, 2013). Este aditivo, quando administrado em animais, pode ser utilizado como um indutor de obesidade (KIZER et al., 1978). Além disto, por ser um aminoácido neuroexcitatório lesivo ao sistema nervoso central, a sua administração em ratos no período neonatal, quando a barreira hematoencefálica não está totalmente desenvolvida, resulta em alterações funcionais e comportamentais, como ansiedade, depressão e comprometimento da memória (QUINES et al., 2016). Um neurotransmissor comumente envolvido em processos de déficit cognitivo é a acetilcolina (ACh), que desempenha importante atividade na modulação da memória (VINUTHA et al., 2007).

A obesidade é uma desordem afetada principalmente pela alimentação, onde o GMS é um dos aditivos prejudiciais mais comuns, ainda o sobrepeso pode estar associado a outras comorbidades, acometendo grande prevalência da população. Desta forma, torna-se importante o desenvolvimento de possíveis tratamentos e estudos para conhecer sua etiologia e mecanismos que regulam seu desenvolvimento (QUINES et al. 2014).

Neste sentido, estudos demonstram que compostos orgânicos de selênio apresentam efeitos significativos em diferentes modelos comportamentais (PINZ et al., 2016; VOSS et. al., 2018), até mesmo em modelo de obesidade induzida por GMS (QUINES et al., 2016; ROSA et al., 2015). Tendo em vista, o nosso interesse na farmacologia de derivados de quinolina contendo selênio, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito neuroprotetor do composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) em um modelo de obesidade induzida pela administração neonatal de GMS em ratos Wistar, bem como o envolvimento da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE).

2. METODOLOGIA

Para realização do experimento foram utilizados ratos machos da raça Wistar. Os experimentos foram realizados de acordo com as orientações da

Comissão de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEA 8358-2017).

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

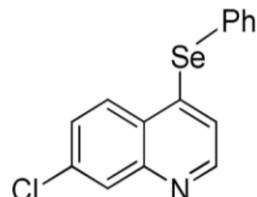


Figura 1. Estrutura química do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ).

Para realização do protocolo experimental, os animais foram divididos em dois grupos experimentais ($n=14$). Os animais pertencentes ao grupo I receberam uma injeção subcutânea (s.c.) de GMS (4 g/Kg) e os animais pertencentes ao grupo II receberam solução salina 0,9 % (1mL/Kg) do 5º ao 15º dia após o nascimento, 1 vez ao dia. No 60º dia após o nascimento, os animais foram subdivididos em quatro grupos ($n=7$): I-Controle; II- 4-PSQ, III-GMS; IV- GMS+4-PSQ, onde os grupos I e III receberam o veículo (óleo de canola, 1mL/Kg) por via intragástrica (i.g.), enquanto os grupos II e IV receberam o composto 4-PSQ (5 mg/Kg), também por via i.g., até o final do protocolo experimental (76º dia).

No 73º e 74º dias, os animais foram submetidos à tarefa da esquiva inibitória de acordo com SAKAGUCHI et. al. (2006), a qual avalia a memória não espacial de longo prazo. Inicialmente foi realizado um treino, que consistiu em avaliar o tempo de latência em que o animal leva para descer da plataforma com as 4 patas na grade. Neste momento, o animal recebeu um estímulo elétrico (0,6 mA) até retornar à plataforma e permanecer por 1 minuto, indicando o aprendizado da tarefa. Após 24 horas do treino, foi realizado o teste de forma semelhante, na qual foi contabilizado o tempo de latência de descida da plataforma para a grade, sem que os animais recebessem o estímulo elétrico.

Ao final do protocolo experimental, os animais foram submetidos à eutanásia, e o córtex cerebral foi removido para a dosagem da atividade da enzima AChE. Para a determinação da atividade enzimática, o córtex cerebral foi homogeneizados em tampão Médium I (1:10, p/v) e o homogenato foi centrifugado a 3000 r.p.m durante 10 minutos. Posteriormente, a análise da atividade da AChE foi determinada colorimetricamente a 412 nm, de acordo com o método descrito por ELLMAN (1961).

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

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados observados na Figura 2 demonstram que não houve diferença significativa entre os grupos no dia do treino na tarefa da esquiva inibitória. No dia do teste, os animais expostos ao GMS apresentaram uma redução no tempo de descida da plataforma, indicando que este aditivo causou um prejuízo de memória não espacial de longo prazo nos animais (Figura 2). Por outro lado, o tratamento com 4-PSQ, na dose de 5 mg/kg, restaurou o tempo de descida da plataforma no dia do teste, quando comparado ao grupo GMS (Figura

2). Estes resultados indicam que este composto restaurou o prejuízo na memória não espacial de longo prazo causado pelo GMS.

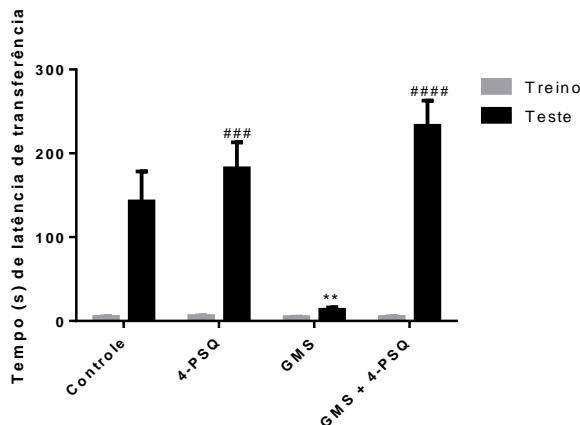


Figura 2. Efeitos do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ) no déficit de memória induzido por GMS no treino e teste da esquiva inibitória (latência de transferência de plataforma). Os dados foram apresentados como média \pm S.E.M. de 7 animais por grupo. (**) denota $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle; (##) e (####) denotam $p < 0,001$ e $p < 0,0001$, respectivamente, em comparação com o grupo GMS. ANOVA de uma via/teste de Newman-Keuls.

Em relação atividade da AChE, pode-se observar que o GMS aumentou a atividade da enzima no córtex cerebral dos ratos, quando comparado ao grupo controle (Figura 3). Por outro lado, o tratamento com o 4-PSQ (5 mg/kg) restaurou contra este aumento (Figura 3). Este resultado sugere que o composto foi capaz de modular a disfunção colinérgica causada pelo GMS.

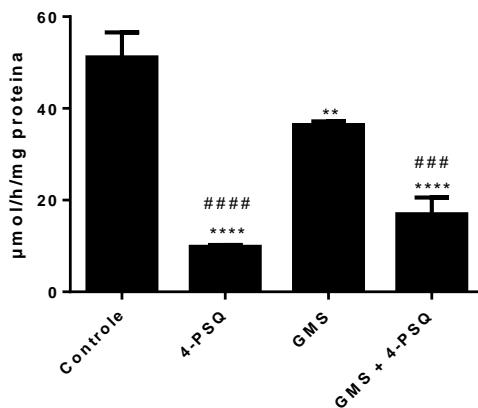


Figura 3. Avaliação do 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) no córtex cerebral dos ratos. Os dados foram apresentados como média \pm S.E.M. de 7 animais por grupo. (**) indica $p < 0,01$ e (****) indica $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo controle; (##) indica $p < 0,001$ e (####) indica $p < 0,0001$, quando comparado com o grupo GMS. ANOVA de uma via/teste de Newman-Keuls.

4. CONCLUSÕES

Tendo em vista o que foi exposto, o estudo demonstra que o composto 4-PSQ, na dose de 5 mg/kg, foi capaz de prevenir contra um prejuízo de memória em um modelo de obesidade induzida por GMS em ratos. Adicionalmente, pode-

se sugerir que a atividade da enzima AChE está envolvida no efeito neuroprotetor do composto. Porém, outros estudos se fazem necessários com intuito de elucidar os mecanismos de ação envolvidos na atividade do composto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- KIZER, J.S.; NEMEROFF, C.B.; YOUNGBLOOD WW. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. **Pharmacological Reviews**. v.29(4), p.301-18, 1978.
- LUCHSINGER, JÁ; NOBLEM, J.M; SCARMEAS, N. Diet and Alzheimer's disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. v.7, n.5, p.366-72, 2007.
- MCVEIGH C, PASSMORE P. Vascular dementia: prevention and treatment. **Clinical Interventions in Aging**. v.1(3), p.229–235, 2006.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M.; GOLDANI, B.; ALVES, D.; SAVENAGA, L.; LUCHESE, C.; WILHELM E. A. **European Journal of Pharmacology**, v.780, p.122-128, 2016.
- 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**. V.48, p.137-148, 2016.
- ROSA, S.G; QUINES, C.B; DA ROCHA, J.T; BORTOLATTO, C.F; DUARTE, T; NOGUEIRA, C.W. Antinociceptive action of diphenyl diselenide in the nociception induced by neonatal administration of monosodium glutamate in rats. **European journal of pharmacology**. v.758, p.64-71, 2015.
- 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.
- SIMMONS, R.K; ALBERTI, K.G; GALE. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**. v.53, p.600–605, 2010.
- VINUTHA, B. et al. Screening of selected Indian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.109, p.359-63, 2007.
- VOSS, G. T., OLIVEIRA, R. L., DE SOUZA, J. F., DUARTE, L. F. B., FAJARDO, A. R., ALVES, D., WILHELM, E. A. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselanyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. **Materials Science and Engineering**. v.84, p.90–98, 2018.
- Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids** v.4, p.407-411, 2013.