

EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DO COMPOSTO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA EM UM MODELO DE DOENÇA DE ALZHEIMER INDUZIDO PELO PEPTÍDEO β -AMILOIDE EM CAMUNDONGOS

RENATA LEIVAS DE OLIVEIRA¹; MIKAELA PEGLOW PINZ²; ROBERTA KRÜGER³; DIEGO ALVES⁴; ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – renataleivas15@hotmail.com; ²Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.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 (coorientadora); ⁶Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

A depressão é considerada um transtorno psiquiátrico incapacitante que se caracteriza por sintomas de domínios emocionais, motivacionais, cognitivos e fisiológicos (ANISMAN et al. 2018). Este distúrbio pode se desenvolver como consequência a algumas condições, como o câncer, diabetes, doenças cardíacas e doença de Alzheimer (DA). Sendo assim, a depressão é considerada como uma das comorbidade mais prevalentes na DA, sendo responsável por afetar em torno de 50% dos pacientes acometidos (HEUN et al. 2013).

Os mecanismos moleculares subjacentes à relação entre a depressão e a DA são considerados complexos e ainda pouco compreendidos. Frente a isto, estudos demonstraram que a deposição cerebral do peptídeo β -amiloide (β a) (principal característica neuropatológica da DA) pode induzir um fenótipo do tipo depressivo em modelos animais (COLAIANNA et al. 2010; DOS SANTOS et al. 2013). O peptídeo β a é considerado um causador de diversos mecanismos de neurotoxicidade, incluindo o estresse oxidativo e consequente desregulação na função neuronal (RODRIGUES et al. 2014). Além disto, uma enzima importante na regulação da função neuronal é a Na^+/K^+ -ATPase, responsável pela manutenção da excitabilidade neuronal, demonstrando assim o envolvimento desta enzima na fisiopatologia da depressão (CORNELIUS et al. 2015).

Frente a isto, os fármacos disponíveis para o tratamento da depressão associada à DA são os mesmos utilizados para tratar a depressão. Entretanto, estes mostram-se ineficazes em reduzir a depressão em pacientes com DA (GALTS et al. 2019). Dessa forma, há uma grande necessidade de encontrar estratégias efetivas para o tratamento da depressão associada à DA. Diante deste contexto, nosso grupo de pesquisa tem buscado moléculas multifuncionais direcionadas ao tratamento de distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos. Com essa hipótese, o 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. 2018; BARTH et al. 2019). Tendo em vista os aspectos mencionados acima, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito tipo-antidepressivo do 4-PSQ em um modelo de DA induzido pelo peptídeo β a, bem como o envolvimento da enzima Na^+/K^+ -ATPase no efeito do composto.

2. METODOLOGIA

Para a realização do protocolo experimental foram utilizados camundongos machos da raça Swiss (25-35g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Os procedimentos foram realizados de acordo com as orientações da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEa 1974-2016). O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado de acordo com

DUARTE et al. (2017) no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LaSOL) da UFPel.

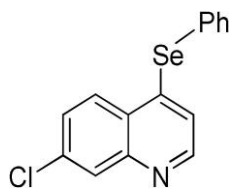


Figura 1. Estrutura química do 4-PSQ.

No primeiro dia do protocolo experimental, os animais foram tratados com o composto 4-PSQ por via intragástrica (i.g.) (1 mg/kg), paroxetina (controle positivo, 1 mg/kg, i.g.) ou óleo de canola (veículo do composto, 10 ml/kg, i.g.) 30 minutos antes da indução intracerebroventricular (i.c.v.) com o peptídeo β a (3 μ l, 2,5 mg/ml) ou seu veículo (solução salina 0,9%) (i.c.v.). Todos os animais foram previamente anestesiados com isoflurano, conforme descrito por IANISKI et al. (2012).

Posteriormente, os animais foram divididos em 5 grupos experimentais (7 animais por grupo): (I) Controle (Salina (i.c.v.) + Óleo de canola (i.g.)), (II) 4-PSQ (Salina (i.c.v.) + 4-PSQ (i.g.)), (III) β a (β a (i.c.v.) + Óleo de canola (i.g.)), (IV) β a + 4-PSQ (β a (i.c.v.) + 4-PSQ (i.g.)) e (V) Controle positivo (β a (i.c.v.) + paroxetina (i.g.)). Os tratamentos foram realizados diariamente (uma vez por dia, durante 7 dias) e no 5º dia realizou-se o teste da suspensão da cauda (TSC). Posteriormente no 6º dia de protocolo experimental foi realizado o teste do campo aberto (TCA) e o teste do nado forçado (TNF).

O TSC e o TNF são parâmetros comportamentais utilizados para avaliar o efeito tipo-antidepressivo de drogas. Os testes TSC e TNF foram realizados de acordo com as metodologias descritas por STERU et al. (1985) e PORSOLT et al. (1977), respectivamente. O TCA foi realizado de acordo com WALSH; CUMMINS (1976), com o objetivo de excluir que o efeito tipo-antidepressivo do composto utilizado tenha se dado devido a uma estimulação geral da atividade motora e exploratória. Posteriormente, os animais foram submetidos a eutanásia (dia 7), através da inalação de isoflurano. Foram removidas as estruturas cerebrais córtex pré-frontal e hipocampo para a avaliação da atividade da enzima Na^+/K^+ -ATPase. A determinação da atividade da enzima foi realizada de acordo com FISKE; SUBBAROW (1925).

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

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme demonstrado na figura 2A e 2B, os animais que receberam a indução com o peptídeo β a tiveram um aumento no tempo de imobilidade no TSC e no TNF, respectivamente. Ainda, o pré-tratamento com o 4-PSQ ou com a paroxetina foi capaz de prevenir o aumento no tempo de imobilidade induzido pela β a, demonstrando assim um efeito tipo-antidepressivo dos mesmos. Além disto, o pré-tratamento *per se* com o 4-PSQ causou efeito tipo-antidepressivo quando comparado ao grupo controle nos testes realizados.

Em relação ao TCA nenhum dos tratamentos causou alterações nos padrões psicocomotores dos animais (dados não mostrados). Desta forma, este é um achado importante dado que os medicamentos psicoestimulantes podem dar um

resultado falso positivo em modelos animais, no TSC e no TNF (STERU et al. 1985; PORSOLT et al. 1977).

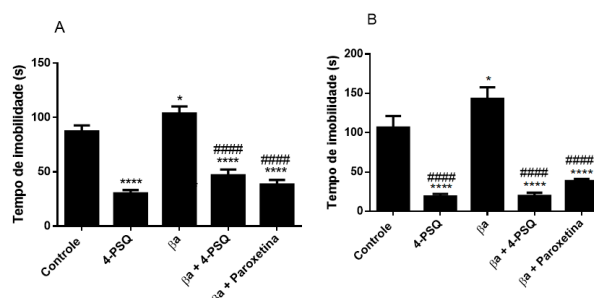


Figura 2. Efeito do composto 4-PSQ no (A) TSC e no (B) TNF em camundongos após a indução com o peptídeo βa . (*) e (****) indicam $p < 0,05$ e $p < 0,0001$ respectivamente, quando comparado ao grupo controle; (####) indica $p < 0,0001$, quando comparado com o grupo βa .

O efeito dos tratamentos na atividade da enzima $Na^+/K^+-ATPase$ no córtex pré-frontal e no hipocampo dos camundongos estão demonstrados na figura 3A e 3B, respectivamente. O peptídeo βa reduziu a atividade da $Na^+/K^+-ATPase$ nas estruturas cerebrais testadas e a administração do composto 4-PSQ ou do controle positivo protegeu contra a redução na atividade desta enzima. Desta forma, sugere-se que estes foram capazes de modular a disfunção na atividade da enzima $Na^+/K^+-ATPase$ induzida pelo peptídeo βa . Este resultado é considerado importante, tendo em vista que a atividade desta enzima é crucial para várias funções celulares, como a manutenção de gradientes eletroquímicos necessários para a atividade neuronal (CORNELIUS et al. 2015).

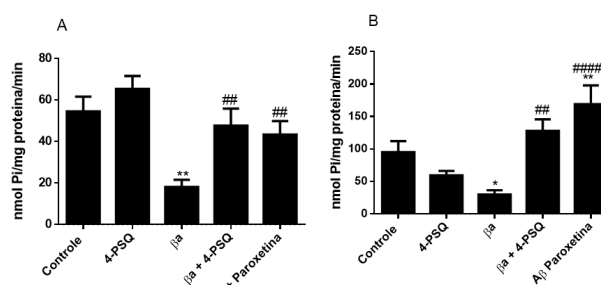


Figura 3. Efeito do composto 4-PSQ na atividade da enzima $Na^+/K^+-ATPase$ no (A) córtex pré-frontal e no (B) hipocampo de camundongos após a indução com o peptídeo βa . (*) e (**) indicam $p < 0,05$ e $p < 0,01$ respectivamente, quando comparado ao grupo controle; (##) e (####) indicam $p < 0,01$ e $p < 0,0001$ respectivamente, quando comparado com o grupo βa .

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que o 4-PSQ exerceu efeito tipo-antidepressivo em um modelo de DA induzido pelo peptídeo βa em camundongos. Além disto, a modulação da enzima $Na^+/K^+-ATPase$ parece contribuir para o efeito farmacológico do composto. Frente a isto, o 4-PSQ pode ser considerado uma alternativa promissora para o tratamento da depressão associado à DA, contudo mais estudos são necessários para elucidar outros mecanismos envolvidos nestas ações.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANISMAN, H.; MERALI, Z.; HAYLEY, S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. **Progress in Neurobiology**, v.85, p.1–74, 2018.

- 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.56, p.6398-6408, 2019.
- COLAIANNA, M.; TUCCI, P.; ZOTTI, M.; MORGESE, M.; SCHIAVONE, S.; GOVONI, S.; CUOMO, V.; TRABACE, L. Soluble beta amyloid 1-42: a critical player in producing behavioural and biochemical changes evoking depressive-related state? **British Journal of Pharmacology**, v.159, p.1704–1715, 2010.
- CORNELIUS, F.; HABECK, M.; KANAI, R.; TOYOSHIMA, C.; KARLISH, S.J.; General and specific lipid–protein interactions in Na,K-TPase. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v.1848, p.1729–1743, 2015.
- DOS SANTOS, V.V.; SANTOS, D.B.; LACH, G.; RODRIGUES, A.L.S.; FARINA, M.; DE LIMA, T.C.M.; PREDIGER, R.D. Neuropeptide Y (NPY) prevents depressive-like behavior, spatial memory deficits and oxidative stress following amyloid- β (A β 1-40) administration in mice. **Behavioural Brain Research**, v.244, p.107–115, 2013.
- 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.
- FISKE, C.H.; SUBBAROW, Y. The colorimetric determination of phosphorus. **Journal of Biological Chemistry**, v.66, p.375–400, 1925.
- GALTS, C.P.C.; BETTIO, L.E.B.; JEWETT, D.C.; YANG, C.C.; BROCARD, P.S.; RODRIGUES, A.L.S.; THACKER, J.S.; GIL-MOHAPEL, J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.102, p.56-84, 2019.
- HEUN, R.; SCHOEPF, D.; POTLURI, R.; NATALWALA, A. Alzheimer's disease and comorbidity: increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. **European Psychiatry**, v.28, p.40-48, 2013.
- 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, p.100-107, 2012.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; VOGT, A.G.; KRÜGER, R.; ALVES, D. JESSE, C.R.; ROMAM, 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.
- PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v.266, p.730–732, 1977.
- RODRIGUES, R.B.; PETERSEN, G.; PERRY, A. Parallels between Major depressive disorder and Alzheimer's disease: role of oxidative stress and genetic vulnerability. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v.34, p.925–949, 2014.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v.85, p.367–370, 1985.
- WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v.83, p.482–504, 1976.