

EFEITO PROTETOR DO 1- (7-CLOROQUINOLIN-4-IL)-5-METIL-N-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA NO DÉFICIT DE MEMÓRIA EM UM MODELO DE AMNÉSIA INDUZIDA POR ESCOPOLAMINA.

ANE GABRIELA VOGT¹; MIKAELA PEGLOW PINZ²; CAROLINA GOMES³; DIEGO ALVES⁴; ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶.

¹Universidade Federal de Pelotas – aneg.vogt@gmail.com ²Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.com ³Universidade Federal de Pelotas – carolina.gomes@ufpel.edu.br 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 um estado de declínio cognitivo, associado a distúrbios psiquiátricos e comportamentais (RITCHIE et al., 2015). Em 2015, a demência afetou 47 milhões de pessoas em todo o mundo (ou aproximadamente 5% da população idosa do mundo), um número que deve aumentar para 75 milhões em 2030 e 132 milhões em 2050 (OMS, 2017). As demências podem ser difíceis de diagnosticar clinicamente devido a suas causas multifatoriais e sintomas sobrepostos a vários distúrbios neurológicos, como a doença de Alzheimer (DA), resultando em apresentação clínica inconsistente e desafios de diagnóstico (PURI et al., 2014).

Muitos dos distúrbios neurológicos associados à demência estão frequentemente relacionados a deficiências na neurotransmissão colinérgica cerebral (RITCHIE et al., 2015). De fato, o bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina (ACh) interrompem as funções de aprendizado e memória, uma vez que a ACh é um importante neurotransmissor envolvido na regulação das funções cognitivas (KUMAR et al. 2015). Sabe-se que a diminuição da concentração de ACh no cérebro também resulta em uma capacidade diminuída de aprender e formar novas memórias (LIN et al., 2016). Além disso, a acetilcolinesterase (AChE) é uma importante enzima reguladora que modula sinapses colinérgicas através da hidrólise da ACh (KUMAR et al., 2015).

Clinicamente, os tratamentos primários para a maioria das formas de demência na DA aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) são inibidores da AChE, como donepezil, galantamina e rivastigmina (KUMAR et al., 2015). No entanto, as terapias usuais para o tratamento da demência na DA fornecem apenas alívio sintomático (KUMAR et al., 2015). Neste sentido, a busca por alternativas terapêuticas são de grande relevância. Desta forma, nosso grupo de pesquisa dedicou atenção ao estudo do efeito dos derivados da quinolina em distúrbios que afetam o sistema nervoso central. Entre os derivados da quinolina, o 1- (7-cloroquinolin-4-il) -5-metil-N-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (QTCA-1) apresentou atividade anticonvulsivante, principalmente devido a sua natureza lipofílica, sendo o tecido cerebral o alvo desse composto (WILHELM et al., 2014). Tendo em vista os aspectos mencionados acima, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito protetor do QTCA-1 no déficit de memória em um modelo de amnésia induzida por escopolamina (ESC) em camundongos, bem como verificar o efeito anticolinesterásico deste composto.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) (CEEa 1974-2016). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss (20-25 g) provenientes do Biotério Central da UFPeI.

O composto QTCA-1 (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPeI, de acordo com Wilhelm et al. (2014). Os animais foram divididos em quatro grupos (7 animais por grupo). Grupo I (controle) recebeu óleo de canola + solução salina, grupo II (QTCA-1) recebeu QTCA-1 + solução salina, grupo III (SCO) recebeu óleo de canola + ESC e grupo IV (QTCA-1 + ESC) recebeu QTCA-1 + ESC. Inicialmente, os grupos I e III receberam, intragastricamente (i.g.) via gavagem, óleo de canola (10 ml/kg), enquanto os grupos II e IV foram tratados, i.g. via gavagem, com QTCA-1 (10 mg/kg). Trinta minutos após os tratamentos, os grupos III e IV receberam SCO (0,4 mg/kg, intraperitonealmente (i.p.)) (PAHAYE et al. 2017) e os grupos I e II receberam solução salina a 0,9% (5 ml/kg, i.p.). Os tratamentos foram realizados diariamente durante o período de 9 dias. Trinta minutos após as injeções de SCO ou salina, os animais foram submetidos ao teste da esQUIVA INIBITÓRIA (SAKAGUCHI et. al., 2006) no 8º e 9º dia do protocolo. No 9º dia, os animais foram submetidos a eutanásia e o córtex cerebral e hipocampo foram removidos para dosagem da enzima AChE, conforme o método de Ellman (1961).

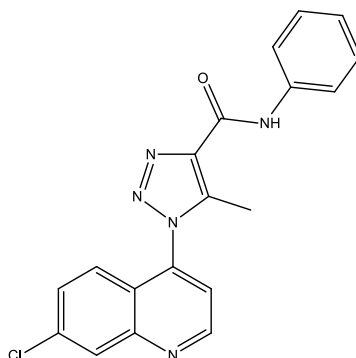


Figura 1. Estrutura química de 1- (7-cloroquinolin-4-il) -5-metil-N-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (QTCA-1).

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. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o resultado demonstrado na figura 2 não houve diferença entre os grupos na fase de treino da esQUIVA INIBITÓRIA. Em contrapartida, na fase de teste, a ESC diminuiu (cerca de 70%) o tempo de descida da plataforma, e o tratamento com o QTCA-1 impediu significativamente essa redução, quando comparado ao grupo controle (Figura 2). Desta forma, pode-se constatar que a ESC causou um comprometimento na memória dos animais e o composto QTCA-1 foi capaz de melhorar a memória não espacial de longo prazo.

As Figuras 3A e 3B demonstram os efeitos dos tratamentos na atividade da AChE no hipocampo e no córtex cerebral de camundongos, respectivamente. Os resultados demonstraram que a ESC aumentou a atividade da AChE no hipocampo (cerca de 182%) e no córtex cerebral (cerca de 235%) dos camundongos, quando comparados ao grupo controle. O tratamento com QTCA-1 impediu significativamente o aumento da atividade da AChE causada pela ESC nas estruturas cerebrais avaliadas (Figuras 3A e 3B, respectivamente). O QTCA-1 *per se* não alterou a atividade da AChE no hipocampo e no córtex cerebral (Figuras 3A e 3B, respectivamente). Nesse contexto, o efeito anticolinesterásico do QTCA-1 pode ser um mecanismo pelo qual o composto evita alterações comportamentais causadas pela ESC. De fato, a inibição na atividade da AChE é comprovadamente uma estratégia atraente para o tratamento da demência (KIM et al., 2018).

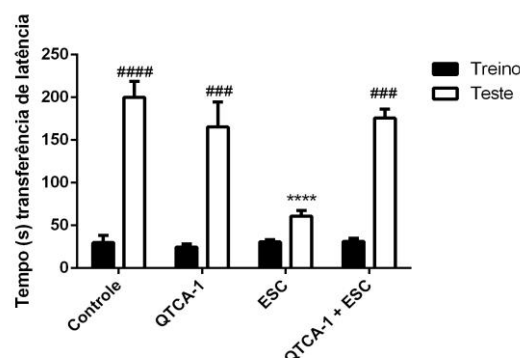


Figura 2. Efeito do composto QTCA-1 na tarefa da esQUIVA inibitória. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) de 7 animais por grupo. (****) indica $p < 0,0001$ em comparação ao grupo controle. (###) e (####) indicam $p < 0,001$ e $p < 0,0001$ em relação ao grupo ESC, respectivamente (análise de variância de uma via/teste de Newman-Keuls).

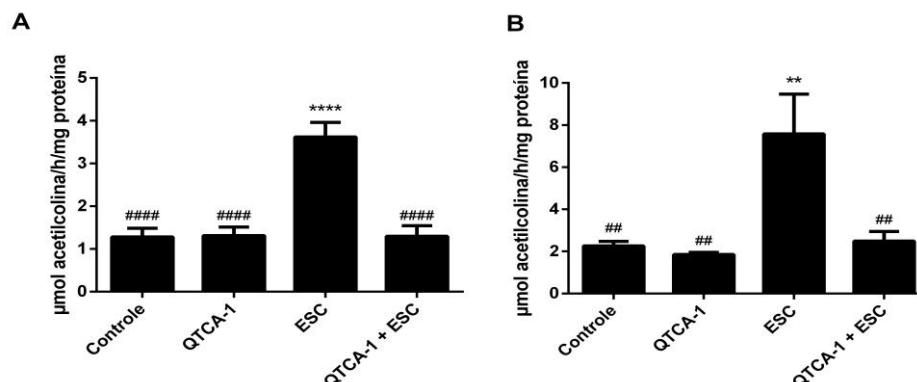


Figura 3. Efeito do composto QTCA-1 na atividade da enzima AChE (A) no hipocampo e (B) no córtex cerebral de camundongos. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) de 7 animais por grupo. (**) e (****) indicam $p < 0,01$ e $p < 0,0001$ em comparação ao grupo controle, respectivamente. (##) e (####) indicam $p < 0,01$ e $p < 0,0001$ em relação ao grupo ESC, respectivamente (análise de variância de uma via/ teste de Newman-Keuls).

3. CONCLUSÕES

Em conclusão, o QTCA-1 protegeu contra o comprometimento da memória em um modelo de amnésia induzido por ESC. Portanto, este composto demonstrou ser uma alternativa farmacológica para o tratamento de demência relacionada a distúrbios neurodegenerativos, entretanto mais estudos são necessários para elucidar outros mecanismos envolvidos nesta ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- KIM, M.S.; LEE, D.Y.; LEE, J., KIM, H.W.; SUNG, S.H.; HAN, J.S., JEON, W.K. Terminalia chebula extract prevents scopolamine-induced amnesia via cholinergic modulation and anti-oxidative effects in mice. **BMC complementary and alternative medicine**, 18: 1, 136, 2018.
- KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacological Reports**, 67:195–203, 2015.
- LIN, J.; LING, H.; JIE, Y., SIYING, X.; SHAN, H.; QINWEN, W. Fucoxanthin, a Marine Carotenoid, Reverses Scopolamine-Induced Cognitive Impairments in Mice and Inhibits Acetylcholinesterase in Vitro, **Marine Drugs**, 14(4): 67, 2016.
- Organização Mundial da Saúde. *Demência: Prioridade da Saúde Pública*, 2017.
- PAHAYE, D.B.; BUM, E.N.; NGOUPAYE, G.T.; SIDIKI, S.; MOTO, F.C.O.; KOUEMOU, N.; KANDEDA, O.; OJONG, J.L. Neuroprotective and Antiamnesic Effects of Mitragnyna inermis Willd (Rubiaceae) on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice, **Behavioural Neurology**, 2017:5952897, 2017.
- PURI, A.; SRIVASTAVA, P.; PANDEY, P.; BHATT, P.C. Scopolamine induced behavioral and biochemical modifications and protective effect of Celastrus paniculatus and Angelica glauca in rats, **International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases**, 4 (3): 158-169, 2014.
- RITCHIE, C.W.; TERRERA, G.M.; QUINN, T.J. Dementia trials and dementia tribulations: methodological and analytical challenges in dementia research. **Alzheimer's Research & Therapy**, 7(1): 31, 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.
- WILHELM, E.A.; MACHADO, N.C.; PEDROSO, A.B.; GOLDANI, B.S.; SEUS, N.; MOURA, S.; SAVEGNAGO, L.; JACOB, R.G.; ALVES, D. Organocatalytic synthesis and evaluation of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazolylcarboxamides as potential antinociceptive, anti-inflammatory and anticonvulsant agent. **RSC Advances**, 04: 41437-41445, 2014.