



EFEITO DO COMPOSTO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA NA TOXICIDADE HEPÁTICA E RENAL INDUZIDA PELO FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO OXALIPLATINA EM RATOS IDOSOS

BRIANA BARROS LEMOS¹, ANGÉLICA SCHIAVOM DOS REIS², CAROLINA MARTINS³, KETLYN PEREIRA DA MOTTA⁴, MANOELA SACRAMENTO⁵, ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – brianabarros18@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas - carol_cristovao@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – mottaketlyn@yahoo.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – manoelasacramento@hotmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) estima-se que em 2030, pelo menos 16% da população tenha 60 anos ou mais, e até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos. O número de pessoas com 60 anos ou mais tem crescido nos últimos tempos, e o processo de envelhecimento tem sido associado como um fator de risco para diversas doenças, como o câncer (CORDANI et al. 2019, OMS 2018). Dentre os tipos de câncer, temos o câncer colorretal que é hoje o terceiro em incidência e representa 9% das mortes por câncer no mundo, sendo a Oxaliplatina (OXA) um dos principais quimioterápicos utilizado nos regimes de terapia para esse tipo de câncer (SUNGH et al. 2020).

Diversos estudos vêm demonstrando os efeitos tóxicos da OXA ao organismo, dentre eles, se destacam os danos oxidativos a diversos tecidos e sistemas, como os tecidos hepático e renal (LEMOS et al. 2021, DA MOTTA et al. 2021). O mecanismo comum entre os danos causados pela OXA e o processo de envelhecimento é o estresse oxidativo. O acúmulo progressivo de dano oxidativo às macromoléculas e mitocôndrias desencadeia alterações fisiopatológicas, perda da funcionalidade dos sistemas do organismo e envelhecimento acelerado (LUO et al. 2020). Ainda, segundo a “teoria dos radicais livres” os danos induzidos pelos radicais livres são a principal causa do envelhecimento (LUO et al. 2020).

Diante disto, moléculas com potencial antioxidante podem representar uma alternativa promissora para o tratamento dos danos oxidativos causados pela administração do quimioterápico OXA em indivíduos idosos. Assim, destaca-se o composto orgânico, derivado de quinolina contendo selênio, 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), que vêm sendo estudado como um promissor composto terapêutico multialvo, que apresenta ação antioxidante (SAVEGNAGO et al. 2013, VOGT et al. 2018). Além disso, o 4-PSQ mostrou ações positivas no tratamento de danos a diversos tecidos causados pelo envelhecimento, e a danos oxidativos no sistema nervoso central, nos rins e fígado de camundongos jovens expostos à OXA (LUCHESE et a. 2020, LEMOS et al. 2021, DA MOTTA et al. 2021). Assim sendo, o objetivo do presente estudo foi investigar o papel do envelhecimento na toxicidade hepática e renal induzida pelo tratamento com a OXA, além de elucidar o papel do 4-PSQ nessa toxicidade em animais idosos.

2. METODOLOGIA



Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comissão de Ética em Experimentação Anima da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEA 4506-2017). Foram utilizados ratos Wistar machos adultos jovens (2 meses) e idosos (23 meses) provenientes do Biotério Central da UFPel. O composto 4-PSQ foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPel (DUARTE et al. 2017). A fim de avaliar o potencial farmacológico do 4-PSQ frente a toxicidade induzida pela OXA e o papel do envelhecimento nessa toxicidade, os ratos velhos receberam a OXA (10 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.) nos dias 0 e 2 do protocolo experimental. No segundo dia, 30 min após a administração da OXA, os animais foram tratados com o 4-PSQ (1 mg/kg, intragástrica (i.g.) até o 14º dia do protocolo experimental. No 15º dia, 24 h após o último tratamento, os animais foram submetidos à eutanásia.

Amostras de fígado e rins foram coletadas para determinação de marcadores de estresse oxidativo, como os níveis de peroxidação lipídica por meio do ensaio de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (OHKAWA et al., 1979) e determinação da atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) (MISRA e FRIDOVICH, 1972) e glutationa peroxidase (GPx) (WENDEL, 1981).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que o envelhecimento é um fator importante na severidade do dano causado pela OXA no fígado de ratos idosos, uma vez que apenas o processo de envelhecimento causou dano oxidativo nos lipídios no tecido hepático desses animais (Figura 1A). O mesmo não pode ser observado no tecido renal dos ratos idosos, dado que não houve diferença significativa nos níveis de TBARS no rim dos animais idosos quando comparado aos ratos adultos jovens (Figura 1B). Ainda, de acordo com o esperado, a OXA causou um aumento nos níveis de peroxidação lipídica renal e hepática em ratos idosos. O composto 4-PSQ reduziu os níveis de TBARS em ambos os tecidos (Figura 1A-B), revelando exercer ação antioxidante em animais velhos expostos à OXA.

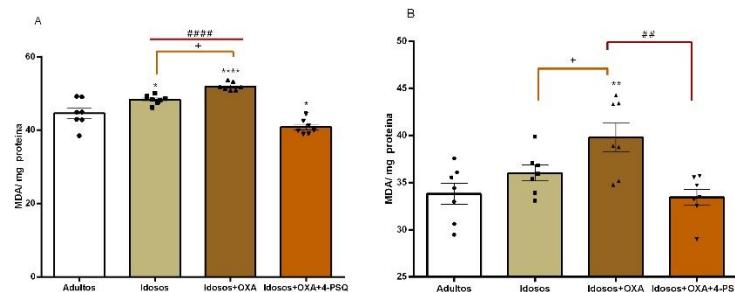


Figura 1. Efeito da OXA e/ou 4-PSQ nos níveis de TBARS em amostras de (A) fígado e (B) rim de ratos velhos. (*) P<0,05, (**) P<0,01 e (****) P<0,0001 quando comparados ao grupo Adultos. (+) P<0,05 quando comparada ao grupo Idoso. (#) P<0,01 e (##) P<0,0001 quando comparado ao grupo Idoso+OXA+4-PSQ. (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey's)

Na figura 2A-B é possível observar o comportamento das defesas antioxidantes enzimáticas, SOD e GPx, no fígado de animais idosos. O processo de envelhecimento ocasionou uma perturbação na homeostase dessas enzimas, demonstrado pela diferença significativa em relação ao grupo Adultos. A atividade da enzima SOD foi aumentada, enquanto a atividade da GPx foi inibida no fígado dos animais velhos. Além disso, a OXA ocasionou um aumento no desequilíbrio na



atividade das enzimas SOD e GPx, uma vez que alterações causadas pelo processo de envelhecimento foram exacerbadas pela administração de OXA. O tratamento com o 4-PSQ foi capaz de restaurar a atividade de todas as enzimas. No tecido renal desses animais foi possível observar que processo de envelhecimento causou a inibição da atividade dessas enzimas e a exposição à OXA exacerbou este efeito (Figura 2C-D).

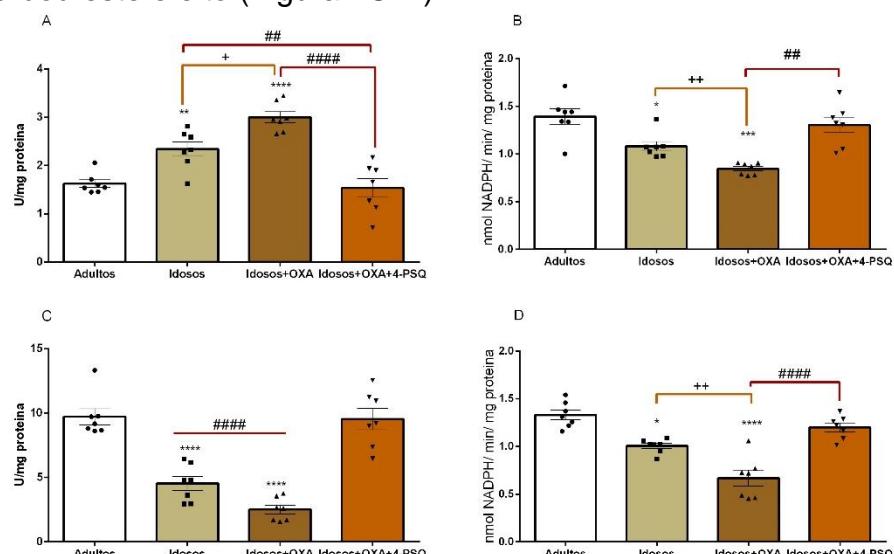


Figura 2. Efeito da OXA e/ou 4-PSQ na atividade das enzimas (A) SOD (B) GPx no fígado e (C) SOD e (D) GPx no rim de ratos velhos. P <0,05, (**) P<0,01, (***) P<0,001 e (****) P<0,0001 quando comparados ao grupo Adultos. (+) P<0,05 e (++) P<0,01 quando comparada ao grupo Idoso. (##) P<0,01 e (####) P<0,0001 quando comparado ao grupo Idoso+OXA+4-PSQ. (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey's)

Mais uma vez o composto 4-PSQ foi eficaz em restaurar a atividade dessas enzimas após o dano causado pelo envelhecimento e/ou administração de OXA. Todos esses resultados se relacionam com a capacidade do processo de envelhecimento, assim como a toxicidade causada pela OXA, estarem intimamente ligadas com um estado redox alterado, levando ao aumento na geração de espécies reativas, alterando a atividade de enzimas antioxidantes, e consequentemente levando à danos oxidativos. Assim, a eficácia do composto 4-PSQ parece estar relacionada à sua ação antioxidantante.

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que o 4-PSQ pode atuar efetivamente no tratamento dos danos ocasionados pelo envelhecimento e exacerbados pela exposição à OXA. Ainda, esse estudo reforça o envolvimento do estresse oxidativo no dano causado pela OXA e a ação antioxidantante do 4-PSQ.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CORDANI, M.; DONADELLI, M.; STRIPPOLI, R.; BAZHIN, A. V; SANCHEZ-ALVAREZ, M. Interplay between ROS and autophagy in cancer and aging: from molecular mechanisms to novel therapeutic approaches. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, vol. 2019, p. 1-3, 2019 .

- da Motta, K. P.; Lemos, B. B.; Paltian, J. J.; Reis, A. S.; Blödorn, G. B.; Alves, D.; LUCHESE, C.;... Wilhelm, E. A. 7-Chloro-4-(phenylselanyl) quinoline reduces renal oxidative stress induced by oxaliplatin in mice. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, (ja), 2021
- Duarte, L. F. B.; Barbosa, E. S.; Oliveira, R. L.; Pinz, M. P.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; 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**, vol. 58, n. 33, p. 3319–3322, 2017.
- Lemos, B. B.; Motta, K. P. D.; Paltian, J. J.; Reis, A. S.; Blödorn, G. B.; Soares, M. P.; LUCHESE, C.;... Wilhelm, E. A. Role of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline in the treatment of oxaliplatin-induced hepatic toxicity in mice. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, vol. 99, n. 4, p. 378-388, 2021
- Luchese, C.; Barth, A., da Costa, G. P., Alves, D., Novo, D. L. R., Mesko, M. F., & Wilhelm, E. A. Role of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline as an anti-aging drug fighting oxidative damage in different tissues of aged rats. **Experimental gerontology**, vol. 130, p. 110804, 2020
- LUO, J.; MILLS, K.; LE CESSIE, S.; NOORDAM, R.; VAN HEEMST, D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next?. **Ageing research reviews**, vol. 57, p. 100982, 2020.
- Misra, H. P.; Fridovich, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 247, n.10, p. 3170–3175, 1972
- Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical biochemistry**, vol. 95, n. 2, p. 351-35, 1979
- Organização Pan-Americana da Saúde. **Envelhecimento saudável**. Brasília. Acessado em 06 ago. 2021. Online. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/envelhecimento-saudavel>
- Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline –chalcogenium compounds. **Tetrahedron Lett**, vol. 54,p. 40 –44, 2013
- SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, vol. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
- Vogt, A. G.; Voss, G. T.; de Oliveira, R. L.; Paltian, J. J.; Duarte, L. F.; Alves, D.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselenyl-quinoline. **Chemico-biological interactions**, vol. 282, p. 7-12, 2018
- Wendel, A. Glutathione peroxidase. **Methods in Enzymology**, vol. 77, n. 1967, p. 325–333, 1981
- World Health Organization. **Ageing**. Acessado em 06 ago. 2021. Online. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1