

EFEITO DO COMPOSTO 4-AMINO-3-(FENILSELANIL)BENZENOSULFONAMIDA CONTRA O DANO OXIDATIVO INDUZIDO PELO ENVELHECIMENTO EM HAMSTERS

ANA PAULA BONATO WILLE¹; CAROLINA CRISTÓVÃO MARTINS²; MANOELA SACRAMENTO³; DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – anapaulabonатовille@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – carol_cristovao@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – manuelasacramento@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br

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

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo fisiológico caracterizado pela perda/diminuição do funcionamento de órgãos e tecidos ao longo do tempo (LUO et al., 2019). De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que em 2060 o Brasil será o sexto país do mundo com maior número de idosos, atingindo um total de 58,2 milhões de idosos. Em outras palavras, 25,5% da população brasileira terá 65 anos ou mais (IBGE, 2018). Esse crescimento vem sendo amplamente debatido, uma vez que o envelhecimento está associado ao início e progressão de doenças hepáticas, como fibrose e esteatose (KIM; KISSELEVA; BRENNER, 2015). Apesar dos mecanismos envolvidos no processo do envelhecimento permanecerem pouco elucidados, acredita-se que o aumento dos níveis de espécies reativas (ERs) leva ao processo de senescência celular, que consiste na interrupção da multiplicação celular em resposta a danos ocorridos durante as etapas deste (LIGUORI et al., 2018).

As ERs são moléculas que possuem um ou mais elétrons não pareados em sua última camada eletrônica e fazem parte do metabolismo natural em diversas reações químicas, desde mediadores na transferência de elétrons até na linha de defesa durante processos inflamatórios. Quando essas espécies se encontram em excesso no organismo, seja pela sua superprodução ou pela ineficácia das defesas antioxidantes, instala-se o estresse oxidativo (WU et al., 2019). Esse estresse causa danos à diversas macromoléculas do organismo, dentre elas proteínas e lipídeos. Segundo a “teoria oxidativa-inflamatória” o excesso dessas ERs pode afetar órgãos e tecidos reguladores do organismo (LIGUORI et al., 2018), como por exemplo, o tecido hepático. O fígado é um dos órgãos responsáveis pela manutenção do metabolismo energético e, portanto, está frequentemente exposto a geração de ERs provenientes da fosforilação oxidativa. A produção excessiva de ERs associada ao processo de envelhecimento podem alterar a função hepática, favorecendo o aparecimento de lesões ou até mesmo de patologias (CICHOZ-LACH; MI-CHALAK, 2014).

Nesse contexto, a busca por novas substâncias que possam minimizar os danos oxidativos decorrentes do envelhecimento se torna imprescindível. Os compostos organosselênicos vêm sendo estudados como estratégia terapêutica, pois o selênio é um micronutriente essencial presente em diversas enzimas antioxidantes. Ainda, diversos compostos contendo selênio já foram descritos por apresentarem inúmeras propriedades biológicas (CAPPERUCCI et al., 2021; LUCHESE et al.,

2020). Assim, destaca-se o composto orgânico 4-amino-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (4-APSB), que é descrito como um promissor fármaco terapêutico multi-alvo, com ação antioxidante, antiedematogênica e antinociceptiva (SACRAMENTO et al., 2022). Logo, o objetivo deste estudo foi investigar ação profilática do composto 4-APSB frente aos danos causados pelo processo de envelhecimento no tecido hepático de hamsters.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos realizados foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (CEEAA nº 4506-2017). Para este protocolo experimental utilizou-se Hamsters jovens, com 2 meses de idade, e idosos, com 20 meses de idade, advindos do Biotério Central da UFPEL. O composto 4-APSB (Figura 1) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPEL, de acordo com SACRAMENTO et al., (2022).

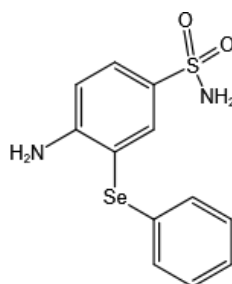


Figura 1. Estrutura química do composto 4-APSB.

Os animais foram divididos em três grupos experimentais, sendo eles **I)** Jovens, **II)** Idosos e **III)** Idosos+4-APSB. Os animais do grupo **III**, receberam o composto 4-APSB (1 mg/kg) pela via intragástrica (i.g) do primeiro 1º até o 8º dia do protocolo experimental. No 12º dia, os animais foram submetidos a eutanásia e as amostras de fígado e sangue foram coletadas para posteriores análises.

Para a determinação dos marcadores de dano oxidativo, realizou-se a dosagem dos níveis das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e o teor de proteínas carboniladas (PC), de acordo com OHNKAWA et al. (1979) e YAN et al., (1995), respectivamente. A atividade das enzimas antioxidantes catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) foi determinada conforme AEBI (1984) e WENDEL (1981), respectivamente.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) e analisados por meio da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Tukey. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 2A-B, observa-se que o envelhecimento é um fator decisivo para o aumento dos danos oxidativos às macromoléculas, pois os níveis de peroxidação lipídica e proteínas oxidadas foram significativamente maiores no grupo de hamsters idosos quando comparados aos jovens. Os resultados revelaram que apesar do composto não ter sido capaz de reverter o dano aos lipídios, parece ter ação contra a oxidação de proteínas.

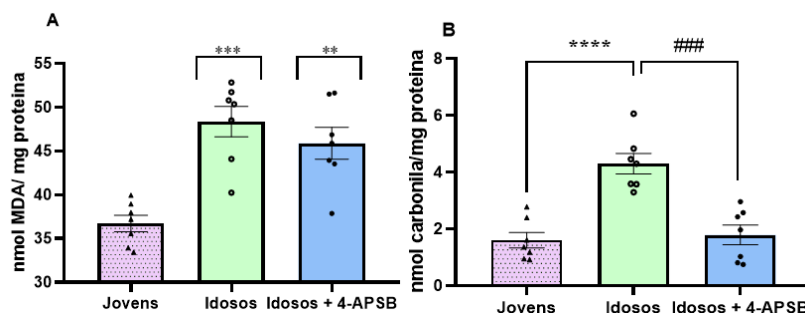


Figura 1. Efeito do composto 4-APSB nos níveis de TBARS (A) e PC (B) em amostras de fígado de hamsters jovens e idosos (n=8-9 animais por grupo). (**) $p < 0,01$, (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$ quando comparados ao grupo Jovem. (###) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Idosos. (ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Tukey).

Além dos danos às macromoléculas, uma das consequências do envelhecimento envolve alterações nos sistemas antioxidantes do organismo. Neste estudo revelamos que o envelhecimento causou um aumento significativo na atividade das enzimas CAT (Figura 2A) e GPx (Figura 2B) em relação ao grupo dos animais jovens. De forma importante, o tratamento com o composto 4-APSB foi capaz de restaurar a atividade de ambas as enzimas.

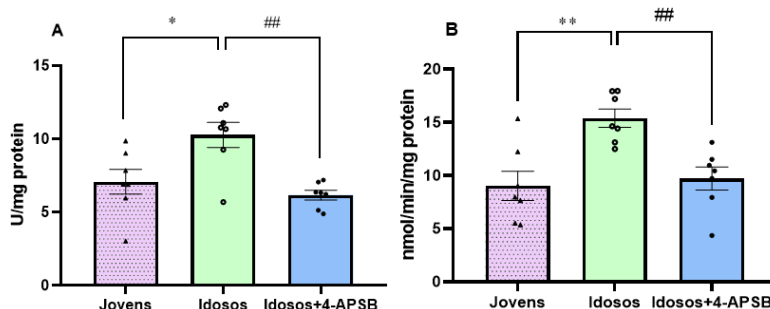


Figura 2. Efeito do composto 4-APSB na atividade das enzimas CAT (A) e GPx (B) em amostras de fígado de hamsters jovens e idosos (n=8-9 animais por grupo). (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$ quando comparados ao grupo Jovem. (##) $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Idosos. (ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Tukey).

Os resultados obtidos reforçam que o envelhecimento está estreitamente associado ao desequilíbrio redox, uma vez que os dados demonstraram que os danos às macromoléculas podem estar modulando a atividade das enzimas antioxidantes. Essas evidências sugerem que o tratamento com o composto 4-APSB foi capaz de restaurar a atividade das enzimas CAT e GPx e a carbonilação das proteínas, por meio da sua ação antioxidante.

4. CONCLUSÕES

A partir destes resultados pode-se sugerir que o 4-APSB exerceu efeito antioxidante ao modular os níveis de proteínas carboniladas e a atividade das enzimas CAT e GPx no tecido hepático de hamsters idosos. Apesar de não reverter o dano aos lipídios, o composto pode ser uma promissora estratégia terapêutica como um

tratamento adjuvante para o envelhecimento. Entretanto, são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos do 4-APSB no envelhecimento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, vol. 105, p.121 –126, 1984.
- CAPPERUCCI, A. et al. Synthesis of functionalised organochalcogenides and in vitro evaluation of their antioxidant activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p. 104, 2021.
- CHICHOZ-LACH, H.; MICHALAK, A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, p. 8082-8091, 2014.
- IBGE. **Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047**. Gov.br, Brasília, 25 jul. 2018. Acessado em 08 jul. 2022. Disponível em: <https://censos.ibge.gov.br/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>.
- KIM, H.; KISSELEVA, T.; BRENNER, D. A. Aging and liver disease. **Current Opinion gastroenterology**, v.3, p. 184-191, 2015.
- LIGUORI, I.; RUSSO, G.; CURCIO, F.; BULLI, G.; ARAN, L.; DELLA-MORTE, D.; GARGIULO, G.; TESTA, G.; CACCIATORE, F.; BONADUCE, D.; ABETE, P. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 757-772, 2018.
- LUCHESI, 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**, v. 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**, v. 57, p. 100982, 2020.
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351 –358, 1979.
- SACRAMENTO, M.; REIS, A. S.; MARTINS, C. C.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A.; ALVES, D. Synthesis and Evaluation of Antioxidant, Anti-Edematogenic and Antinociceptive Properties of Selenium-Sulfa Compounds. **ChemMedChem**. v. 17, 2022.
- WU, C.; CHEN, X.; CAI, Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease: Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, p.934–943, 2020.
- WENDEL, A. Glutathione peroxidase. **Methods in Enzymology**, v. 77, n. 1967, p. 325–333, 1981.
- YAN, I. J.; TRABER, M. G.; PACKER, L. Spectrophotometric method for determination of carbonyls in oxidatively modified apolipoprotein B of human low-density lipoproteins, **Analytical Biochemistry**, v. 228, p.349–351, 1995.