

EFEITO DE TIAZOLIDIN-4-ONA NA MEMÓRIA, PROTEÍNA TAU FOSFORILADA, ESTRESSE OXIDATIVO E ACETILCOLINESTERASE EM UM MODELO EXPERIMENTAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER

ALESSANDRA DOS SANTOS¹; FERNANDA CARDOSO TEIXEIRA²; JULIA EISENHART DE MELLO³; KARINA PEREIRA LUDUVICO⁴; WILSON JOÃO CUNICO⁵; ROSELIA MARIA SPANEVELLO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – ales_santos@outlook.com

²Universidade Federal de Pelotas – fe.t@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – julia_eisenhardt@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas - karina_luduvico@outlook.com

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

⁶Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta a memória e as funções cognitivas (SANTOS et al., 2020). Entre os mecanismos neuroquímicos associados à DA estão o estresse oxidativo, hiperfosforilação da proteína tau e o comprometimento na sinalização mediada pelas sinapses colinérgicas. A perda de neurônios colinérgicos resulta em uma redução significativa nos níveis de acetilcolina no cérebro, contribuindo para os déficits cognitivos característicos da doença (BITENCOURT et al., 2019; VAZ e SILVESTRE, 2020). Essa diminuição na neurotransmissão colinérgica está diretamente relacionada aos sintomas de demência e ao comprometimento cognitivo observados nos pacientes, sendo, portanto, o principal alvo dos tratamentos disponíveis (ARAÚJO, SANTOS e GONSALVES, 2016).

As tiazolidinonas são um grupo de compostos que têm sido investigados como potenciais agentes terapêuticos para a DA. Essas substâncias demonstraram propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (TRIPATHI et al., 2014; DA SILVA et al., 2021). Além disso, elas promovem a regulação do sistema colinérgico possivelmente aumentando os níveis de acetilcolina e melhorando os sintomas cognitivos (DA SILVA et al., 2020).

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos do composto 2-(4-(metiltio)fenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona (DS12) na memória e em parâmetros neuroquímicos em um modelo experimental de demência esporádica do tipo Alzheimer induzido pela injeção intracerebroventricular (icv) de estreptozotocina (STZ) em ratos.

2. METODOLOGIA

Os procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEa-UFPEL), sob o número de aprovação 14002/2020. Um total de cinquenta ratos machos adultos Wistar foi distribuído em cinco grupos: Grupo I - Controle (C); Grupo II - DS12 (10 mg/kg); Grupo III - STZ; Grupo IV - STZ + DS12 (10 mg/kg); e Grupo V - STZ + Donepezila (DON - 5 mg/kg). Os ratos dos Grupos III, IV e V receberam injeções bilaterais de STZ via icv, enquanto os ratos dos Grupos I e II receberam apenas tampão citrato.

Sete dias após o procedimento cirúrgico, os ratos dos Grupos II e IV foram tratados com DS12 (10 mg/kg), enquanto os ratos do Grupo V receberam DON por via oral (5 mg/kg). O DS12 foi dissolvido em óleo de canola e administrado oralmente ao longo de 20 dias. Os ratos dos Grupos I e II receberam apenas óleo de canola.

Posteriormente, foram avaliados parâmetros comportamentais relacionados à memória por meio do teste de reconhecimento de objetos. Após as avaliações comportamentais, os animais foram submetidos à eutanásia, durante a qual o hipocampo foi coletado para avaliar marcadores de estresse oxidativo e a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) e níveis da proteína tau fosforilada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no teste de campo aberto não indicaram alterações significativas na locomoção dos animais (Figura 1A). Na tarefa de reconhecimento de objetos, observou-se que o percentual de preferência exploratória pelo novo objeto no grupo STZ foi significativamente inferior em comparação ao grupo controle, o que sugere comprometimento da memória. No entanto, o tratamento com DS12 (10 mg/kg), assim como o tratamento padrão com o fármaco DON (5 mg/kg), resultou em um aumento significativo no percentual de preferência exploratória pelo novo objeto quando comparado ao grupo STZ, indicando a capacidade do DS12 em restaurar os déficits de memória induzidos por este modelo experimental (Figura 1B).

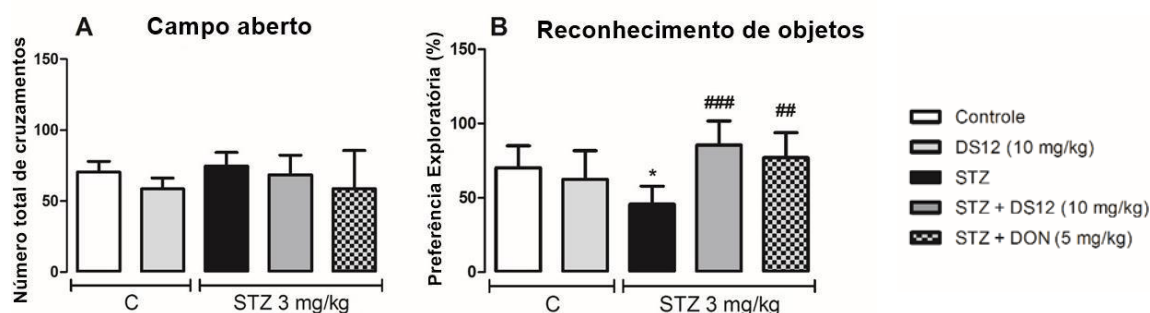


Figura 1 – Efeito do tratamento com DS12 (10 mg/kg) e DON (5 mg/kg) na Locomoção (A), por meio da tarefa de campo aberto e na memória (B), por meio da tarefa de reconhecimento de objetos, em ratos submetidos a um modelo experimental de DA induzido por injeção icv de STZ (3 mg/kg). * $P < 0,05$ como diferença significativa quando comparado ao grupo controle. # $P < 0,05$, ### $P < 0,01$ em comparação com o grupo STZ (n= 8-10).

No que se refere à avaliação do estresse oxidativo no hipocampo, observou-se um aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) nos animais que receberam somente STZ. Os tratamentos com DS12 e DON foram capazes de reduzir esse aumento de EROs no hipocampo (Figura 2A). Os resultados também demonstraram uma redução na atividade da enzima catalase nos animais que receberam apenas STZ, a qual foi prevenida pelos tratamentos com DS12 e DON (Figura 2 B). Esses resultados corroboram com estudos anteriores que também evidenciaram um aumento nos marcadores de dano oxidativo após a administração de STZ, bem como uma redução nas defesas antioxidantes (TEIXEIRA et al., 2020).

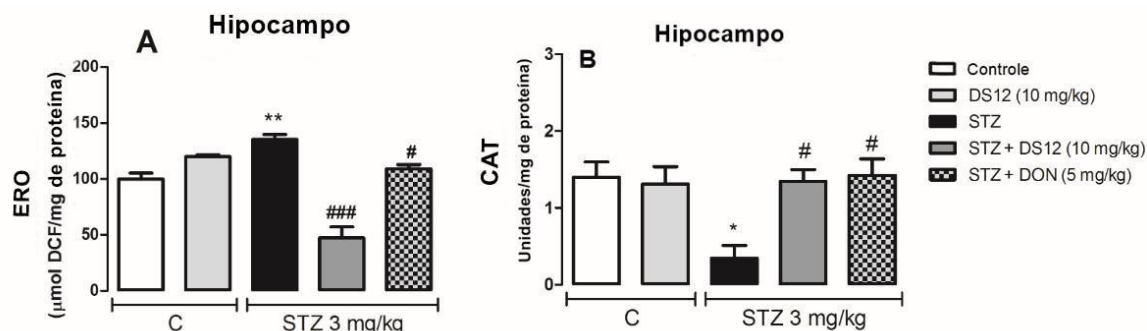


Figura 2 - Efeito do tratamento com DS12 (10mg/kg) e DON (5mg/kg) nos níveis de espécies reativas de oxigênio – ERO (A) e na atividade da enzima catalase – CAT (B) no hipocampo de ratos submetidos ao modelo experimental da DA induzido por injeção icv de STZ (3 mg/kg). ** $P < 0,01$ e *** $P < 0,001$ como diferença significativa quando comparado ao grupo controle. # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$ e ### $P < 0,001$ quando comparado ao grupo STZ (n = 05 ratos por grupo).

Semelhante a outros estudos que empregaram o modelo de indução de demência esporádica tipo Alzheimer por STZ, este estudo também evidenciou um aumento na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) no hipocampo (Figura 3) (PACHECO et al., 2018). Esse aumento na atividade da AChE sugere prejuízos na transmissão colinérgica característicos da DA (ARAÚJO, SANTOS e GONSALVES, 2016; BASSANI et al., 2018). No entanto, tanto o tratamento com DS12 quanto com DON resultaram em uma redução na atividade da AChE. Esse efeito pode contribuir para um aumento nos níveis e na duração da ação do neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica, o que poderia explicar a melhora da memória observada nos animais (DA SILVA et al., 2020; 2021). Em relação aos níveis de proteína tau fosforilada, foi observado um aumento no hipocampo dos animais do grupo STZ (Figura 3). Entretanto, nem o composto DS27 quanto o DON preveniram esta alteração.

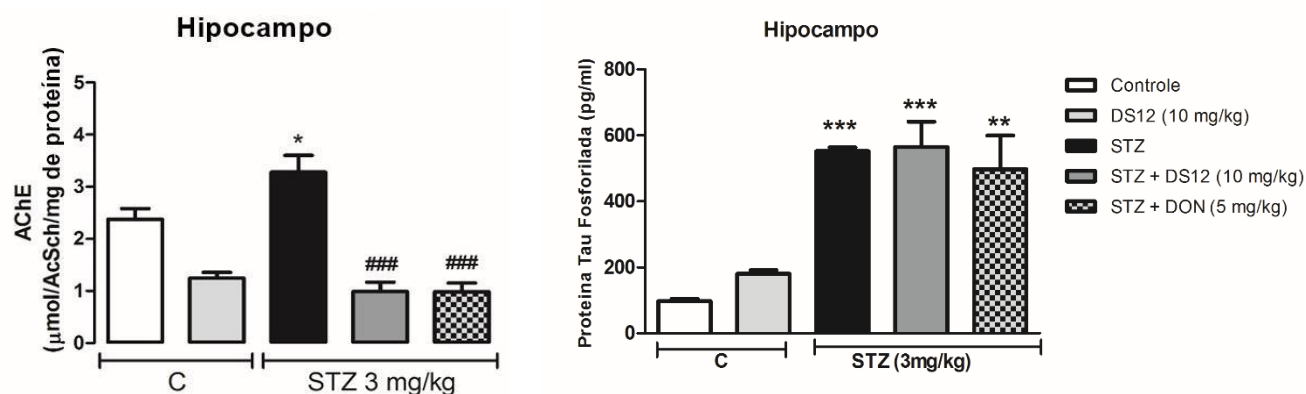


Figura 3 - Efeito do tratamento com DS12 (10 mg/kg) e DON (5 mg/kg) na atividade da AChE e nos níveis de proteína tau fosforilada em hipocampo de ratos submetidos a modelo experimental de DA induzida por injeção icv de STZ (3 mg/kg). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ como diferença significativa quando comparado ao grupo controle. ### $P < 0,001$ quando comparado ao grupo STZ (n = 05 ratos por grupo).

4. CONCLUSÕES

O tratamento com DS12 preveniu as alterações na memória, atividade da enzima AChE e parâmetros de estresse oxidativo induzidos pela STZ de maneira comparável ao fármaco Donepezila. Nossos resultados fornecem evidências de que o DS12 pode ser um composto promissor para modular as alterações cerebrais associadas à doença de Alzheimer. No entanto, são necessários estudos adicionais para avaliar outros mecanismos envolvidos nos efeitos neuroprotetores deste composto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. A.; GONSALVES A. A. Acetilcolinesterase — AChE: Uma Enzima de Interesse Farmacológico. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n.6, p.1818-1834, 2016.
- BASSANI, T. B. et al. Decrease in adult neurogenesis and neuroinflammation are involved in spatial memory impairment in the streptozotocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in rats. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 5, p. 4280-4296, 2018.
- BITENCOURT, E. M. et al. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. **Inova Saúde**, v. 8, n. 2, p. 138-157, 2019.
- DA SILVA, D. S. et al. Multitarget Effect of 2-(4-(Methylthio) phenyl)-3-(3-(piperidin-1-yl) propyl) thiazolidin-4-one in a Scopolamine-Induced Amnesic Rat Model. **Neurochemical Research**, v. 46, n. 6, p. 1554-1566, 2021.
- DA SILVA, D.S. et al. In vitro effects of 2-{4-[methylthio(methylsulfonyl)]phenyl}-3-substitutedthiazolidin-4-ones on the acetylcholinesterase activity in rat brain and lymphocytes: isoform selectivity, kinetic analysis, and molecular docking. **Neurochemical Research**, v. 45, n. 2, p. 241-253, 2020.
- Pacheco, S.M. et al. Anthocyanins as a potential pharmacological agent to manage memory deficit, oxidative stress and alterations in ion pump activity induced by experimental sporadic dementia of Alzheimer's type. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 56, p. 193–204, 2018.
- SANTOS, K. R. S. et al. Aspectos característicos da neuropatia no portador da Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 70-76, 2020.
- TEIXEIRA, F.C. et al. Inosine protects against impairment of memory induced by experimental model of Alzheimer disease: a nucleoside with multitarget brain actions. **Psychopharmacology** (Berl). v. 237, n. 3, p. 811-823, 2020.
- TRIPATHI, A.C. et al. 4-Thiazolidinones: The advances continue... **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52-77, 2014.
- VAZ, M.; SILVESTRE, S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. **European Journal of Pharmacology**, p. 173554, 2020.