

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DO COMPOSTO MTDZ NO DECLÍNIO DA MEMÓRIA EM UM MODELO DE INDUÇÃO COM BETA-AMILÓIDE

ANA VITÓRIA BARBOSA LOPES¹; MELIZA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA²;
KARLINE DA COSTA RODRIGUES³; NELSON LUIS DE CAMPOS DOMINGUES⁴;
ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – barbosavitoria389@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – melizacoliveira@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – line.karline@hotmail.com

⁴Universidade Federal da Grande Dourados – nelsondomingues@ufgd.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (coorientadora)

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

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, caracterizada pelo acúmulo progressivo de proteínas, como os peptídeos beta-amiloide (β A) e proteína *tau* hiperfosforilada, no cérebro. Esse acúmulo leva à disfunção sináptica, perda neuronal e declínio progressivo das funções cognitivas e comportamentais. A DA afeta predominantemente indivíduos idosos e está associada a sintomas como comprometimento da memória, dificuldades nas atividades diárias e declínio nas capacidades de raciocínio/comunicação (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021). Assim, a busca por novas abordagens terapêuticas é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Sabe-se que não existe cura para a DA e os tratamentos disponíveis, como inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e moduladores do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), oferecem apenas benefícios sintomáticos, sem alterar a progressão da doença. Além disso, a heterogeneidade no curso clínico da DA, que inclui variações na resposta aos tratamentos, torna a identificação de novos alvos terapêuticos uma prioridade para intervenções mais eficazes e seguras (SERENIKI; VITAL, 2008).

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa (LaFarBio) tem investigado novas moléculas com potencial terapêutico para a DA. Um dos compostos de interesse é o (4-metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (MTDZ), que demonstrou propriedades farmacológicas promissoras, como efeitos antinociceptivos e anti-*amnésicos* (DA MOTTA et al., 2022, 2023). Além disso, o MTDZ inibe a atividade da AChE *in vitro* em córtex cerebral de camundongos (DA COSTA RODRIGUES et al., 2022), um mecanismo relevante, visto que a inibição dessa enzima está associada ao aumento da acetilcolina, um neurotransmissor crucial para a função cognitiva.

Desta forma, para ampliar a compreensão da ação deste composto, torna-se interessante investigar o modelo de DA induzido pelo peptídeo β A, que causa alterações neurológicas através do acúmulo de proteínas, indução de neuroinflamação e dano cognitivo, bem como o estresse oxidativo (KUBO; KANEHISA; FUKUNAGA, 2002; SHIN et al., 2020). Dessa forma, o atual trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos do composto MTDZ em um modelo de DA induzida por β A em camundongos.

2. METODOLOGIA

O composto MTDZ (Figura 1) foi preparado e caracterizado por método previamente descrito (SANTOS et al., 2020). Para realização deste estudo foram utilizados camundongos adultos Swiss machos (25-35g). O experimento foi

conduzido de acordo com as normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal na Universidade Federal de Pelotas – UFPEl (CONCEA nº 8970-2021).

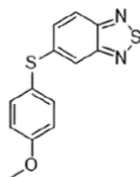


Figura 1. Estrutura química do composto 5-((4-metoxifenil) tio) benzo [c][1,2,5] tiadiazol (MTDZ).

Para avaliar o efeito do composto MTDZ, foi utilizado o modelo de DA induzido pelo peptídeo β A em camundongos. Os animais foram divididos aleatoriamente nos seguintes grupos (8 animais/grupo): controle, A β , MTDZ, MTDZ + A β e Donepezila (DON) + A β . Os animais foram pré-tratados do dia 1 ao dia 15, com os respectivos tratamentos via intragástrica (i.g.): óleo de canola (veículo de diluição, dose de 10ml/kg), MTDZ (composto de interesse, dose de 10mg/kg) e DON (controle positivo, dose de 10mg/kg). No dia 16 foi realizada a indução com o peptídeo β A1-42 (3nmol/3 μ L; via intracerebroventricular (i.c.v)).

Do dia 20 ao dia 25 do protocolo experimental, os animais foram submetidos a testes comportamentais: teste de reconhecimento do novo braço (TRNO) e teste de alternância espontânea (TAE), ambos utilizando o aparato de labirinto em Y; e teste da esquiva inibitória (TEI). O TAE avalia memória espacial, demonstrando a habilidade dos animais em recordar e explorar ambientes novos (SARTER; STEPHENS, 1988). Já o TRNO, avalia a função executiva e a memória de curto prazo, observando a habilidade do animal de explorar o novo braço do aparato em Y (SIEKSKA et al., 2013). Já o TEI avalia a memória aversiva de longa duração, sendo realizada em duas fases, sendo treino e teste com um intervalo de 24h (SAKAGUCHI et al., 2006). Ao final do protocolo, os animais serão anestesiados por inalação de isoflurano e submetidos a eutanásia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 2 demonstra a avaliação da memória espacial através do TRNO, avaliando a porcentagem de tempo gasto no novo braço. Nota-se que o grupo injetado com o peptídeo A β explorou menos o novo braço, quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, o tratamento com o MTDZ e DON atenuaram o comportamento de busca pelo novo braço, quando comparado ao grupo A β .

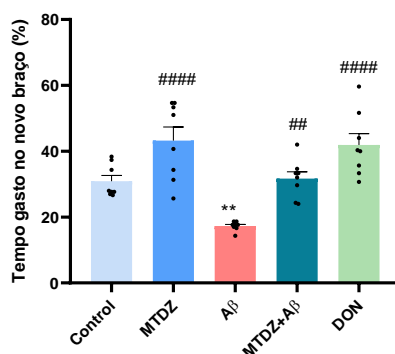


Figura 2. Efeito do tratamento com MTDZ no modelo induzido por β A na avaliação da memória espacial por meio do teste de reconhecimento do novo

braço (TRNO). Os dados são relatados como média \pm erro padrão da média (S.E.M). (**) denota $p < 0,01$ em comparação ao grupo controle; (##) denota $p < 0,01$ e (####) denota $p < 0,0001$ em comparação ao grupo A β 1-42 (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

A Figura 3 ilustra o comportamento de alternância e o número de entradas nos braços no TAE. Observa-se que o grupo injetado com β A apresentaram uma redução no comportamento de alternância espontânea (Figura 3A) em camundongos, assim como também apresentaram uma redução no número de entradas nos braços (Figura 3B), quando comparado ao grupo controle. Os tratamentos foram capazes de restaurar estes comportamentos alterados pelo peptídeo A β .

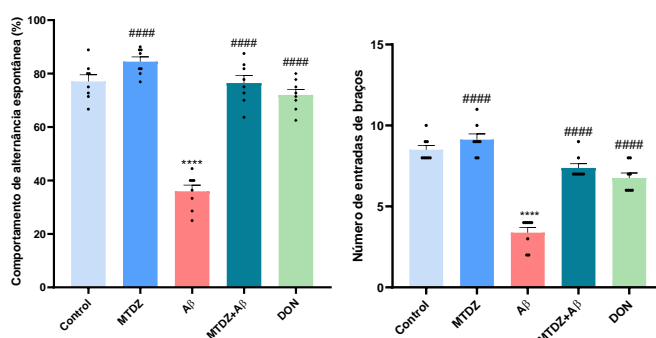


Figura 3. Efeito do tratamento com MTDZ no modelo induzido por β A no teste de alternância espontânea (TAE). (3A) comportamento de alternância espontânea (%) e (3B) número de entradas de braço. Os dados são relatados como média \pm erro padrão da média (S.E.M). (****) denota $p < 0,0001$ em comparação com o grupo controle; (####) denota $p < 0,0001$ em comparação com o grupo A β 1-42 (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

O TEI (Figura 4) demonstra a avaliação da memória aversiva dos animais. Na etapa de treinamento, não foram observadas alterações entre os grupos avaliados. No período de teste, notou-se que o grupo injetado com o peptídeo A β reduziu a latência de transferência, quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, os tratamentos restauraram significativamente a redução causada pelo β A. Esses resultados reforçam o potencial do MTDZ na reversão de déficits cognitivos associados ao modelo A β .

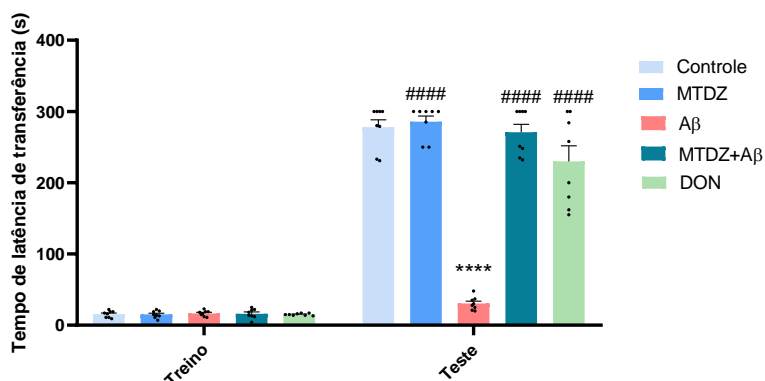


Figura 4. Efeito do tratamento com MTDZ no modelo induzido por βA no teste da esQUIVA inibitória (TEI). Os dados são relatados como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). (****) denota $p < 0,0001$ em comparação com o grupo controle; (####) denota $p < 0,0001$ em comparação com o grupo STZ (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados dos testes comportamentais indicam que o tratamento com MTDZ demonstra capacidade em restaurar as funções cognitivas comprometidas neste modelo avaliado, uma vez que reustarou os comportamentos avaliados. Estudos adicionais são necessários para entender outros mecanismos de ação do MTDZ e suas interações com outras terapias, o que poderá levar a estratégias mais integradas e personalizadas para o manejo de distúrbios cognitivos que acarretem em vantagem do uso do mesmo por pacientes com DA.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 3, p. 327–406, mar. 2021.
- DA COSTA RODRIGUES, K. et al. A new arylsulfanyl-benzo-2,1,3-thiadiazoles derivative produces an anti-amnesic effect in mice by modulating acetylcholinesterase activity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 351, p. 109736, jan. 2022.
- DA MOTTA, K. P. et al. Target enzymes in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in Swiss mice: A new acetylcholinesterase inhibitor as therapeutic strategy. **Chemico-Biological Interactions**, v. 352, p. 109772, jan. 2022.
- DA MOTTA, K. P. et al. The Antinociceptive Responses of MTDZ to Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy and Acute Nociception in Mice: Behavioral, Pharmacological, and Biochemical Approaches. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 9, p. 1217, 29 ago. 2023.
- KUBO, K.; KANEHISA, H.; FUKUNAGA, T. Effect of stretching training on the viscoelastic properties of human tendon structures in vivo. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 2, p. 595–601, 1 fev. 2002.
- SAKAGUCHI, M. et al. Effects of systemic administration of β -casomorphin-5 on learning and memory in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 530, n. 1–2, p. 81–87, jan. 2006.
- SARTER, M.; STEPHENS, D. N. β -Carbolines as Tools in Memory Research: Animal Data and Speculations. Em: HINDMARCH, I.; OTT, H. (Eds.). **Benzodiazepine Receptor Ligands, Memory and Information Processing**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1988. p. 230–245.
- SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1 suppl, 2008.
- SHIN, M. et al. Neuroprotective Effects of Limonene (+) against A β 42-Induced Neurotoxicity in a *Drosophila* Model of Alzheimer's Disease. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 3, p. 409–417, 1 mar. 2020.
- SIERKSMA, A. S. R. et al. Behavioral and neurobiological effects of prenatal stress exposure in male and female APPswe/PS1dE9 mice. **Neurobiology of Aging**, v. 34, n. 1, p. 319–337, jan. 2013.