

EFEITO PROTETOR DA TIAZOLIDIN-4-ONA EM MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM MODELO MURINO DE NEUROINFLAMAÇÃO

MARIANE ORTIZ DE CANTOS¹; FERNANDO LOPEZ ALVEZ²; MAYARA SANDRIELLY SOARES DE AGUIAR³; WILSON CUNICO⁴; KELEN CRISTIANE MACHADO GOULARTE⁵; ROSELIA MARIA SPANEVELLO⁶

¹ Universidade Federal de Pelotas – marianeortiz142@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – fernando.lopez.alvez@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – mspereirasoares@gmail.com

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

⁵ Universidade Federal de Pelotas – kelenqf@gmail.com

⁶ Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas configuram um grave problema de saúde pública, marcados pela ausência de terapias modificadoras e pela atuação conjunta de neuroinflamação e estresse oxidativo, processos que promovem danos celulares e disfunções metabólicas (LENG; EDISON, 2021; STEVENSON et al., 2020). A neuroinflamação corresponde a um processo inflamatório desencadeado em células e tecidos do sistema nervoso central (SNC) em resposta a algum tipo de lesão ou insulto (STEVENSON et al., 2020). Esse fenômeno pode ocorrer em situações agudas, como traumas ou isquemia, mas também se manifesta em condições crônicas associadas a doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer e de Parkinson (BECHER; SPATH; GOVERMAN, 2017). Diante disso, a busca por substâncias com potencial de atenuar os efeitos da neuroinflamação torna-se relevante (WELCOME, 2020).

A neuroinflamação e o estresse oxidativo apresentam uma relação bidirecional, em que um processo pode potencializar o outro. A ativação de células da glia, como micróglia e astrócitos, durante a resposta inflamatória no SNC, leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas danosas a diversas biomoléculas. O acúmulo dessas espécies reativas promove dano celular e disfunção mitocondrial, contribuindo para a amplificação da inflamação. Assim, a interação entre estresse oxidativo e neuroinflamação estabelece um ciclo vicioso que favorece a progressão de doenças neurodegenerativas (TELEANU et al., 2022).

Neste contexto, a busca por alternativas terapêuticas que visem minimizar alterações no status redox presente na neuroinflamação se tornar um importante alvo de estudo no contexto das doenças neurodegenerativas. Assim, o núcleo tiazolidinona desperta atenção por sua versatilidade biológica, atribuída ao seu anel heterocíclico, o que o torna promissor no desenvolvimento de moléculas com ação anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora (KAUR MANJAL et al., 2017; NIRWAN; CHAHAL; KAKKAR, 2019). Além disso, o uso da tiazolidin-4-onas (DS12), tem se destacado em pesquisas pelo potencial de modulação das vias relacionadas ao estresse oxidativo (DA SILVA et al., 2021; DOS SANTOS et al., 2023). Entretanto, os efeitos da DS12 no contexto da neuroinflamação ainda permanecem pouco estudados. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do tratamento com DS12 sobre alterações nos níveis de conteúdo tiólico total e nitritos em soro, córtex cerebral e hipocampo de camundongos submetidos ao modelo de neuroinflamação induzido por LPS.

2. METODOLOGIA

2.1. Protocolo de indução experimental de neuroinflamação e tratamento DS12: Os procedimentos experimentais foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (CEUA 038629/2021-13). O composto DS12 foi sintetizado no Laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiaBio), segundo Da Silva e colaboradores (2016). O protocolo de neuroinflamação em camundongos machos *Swiss* foi realizado por administração intraperitoneal de LPS (250 µg/kg, sorotipo O55:B5, SigmaAldrich), por sete dias consecutivos. Os animais foram divididos da seguintes grupos: I - controle (C), (administrado óleo de canola por via intragastrica (ig) e salina via intraperitoneal (ip)); II - LPS (administrado óleo de canola ig e LPS ip) III – LPS + DS12 5 mg/kg, (administrado DS12 5 mg/kg em óleo de canola ig e LPS ip) e IV - LPS + DS12 10 mg/kg (administrado DS12 10 mg/kg em óleo de canola ig e LPS ip. No oitavo dia, os animais foram eutanasiados por aprofundamento anestésico, seguido de punção cardíaca, e amostras de soro, córtex cerebral e hipocampo foram coletadas.

2.2. Análise da quantificação da glicose sérica: A dosagem da glicose sérica foi realizada por kit comercial seguindo o protocolo do fabricante (BioClin, MG, Brasil).

2.3. Análise de parâmetros oxidativos séricos: Os níveis de nitritos foram avaliados de acordo com STUEHR & NATHAN (1989), e do conteúdo de tióis (SH) totais em conforme AKSENOV & MARKESBERY (2001).

2.4. Análise estatística: Os dados foram analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Tukey no software estatístico GraphPad Prism 10. As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas quando $P < 0,05$. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foram observadas alterações significativas nos níveis séricos de glicose em nenhum dos grupos experimentais ($p > 0.005$). No soro observou-se um aumento nos níveis de nitritos ($p < 0.01$) e um redução no conteúdo tiólico total ($p < 0.01$) no grupo LPS comparado com o grupo controle. No entanto, o tratamento com a DS12 em ambas as doses foi capaz de reduzir os níveis de nitritos ($p < 0.05$) (Figura 1).

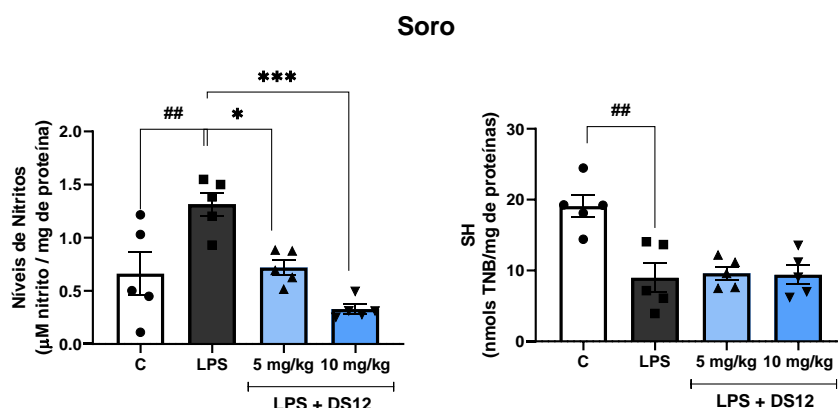


Figura 1: Efeito do tratamento com DS12 nos níveis nitritos e conteúdo tiólico total em soro de camundongos expostos ao LPS. ## $p < 0.01$ comparado ao grupo controle. * $p < 0.05$ e *** $p < 0.001$ comparado ao grupo LPS. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão (n = 6).

No córtex cerebral e no hipocampo houve um aumento nos níveis de nitritos ($p < 0.01$) bem como redução do conteúdo tiólico total ($p < 0.05$ e $p < 0.01$) no grupo LPS comparado ao grupo controle. No entanto, em córtex cerebral o tratamento com ambas as doses da DS12 foi capaz de aumentar os níveis do conteúdo tiólico total ($p < 0.0001$ e $p < 0.001$) e no hipocampo o tratamento com 5 e 10 mg/kg da DS12 reduziu os níveis de nitritos ($p < 0.0001$) e aumentou os níveis do conteúdo tiólico total ($p < 0.001$ e $p < 0.0001$) comparado com o grupo LPS (Figura 2).

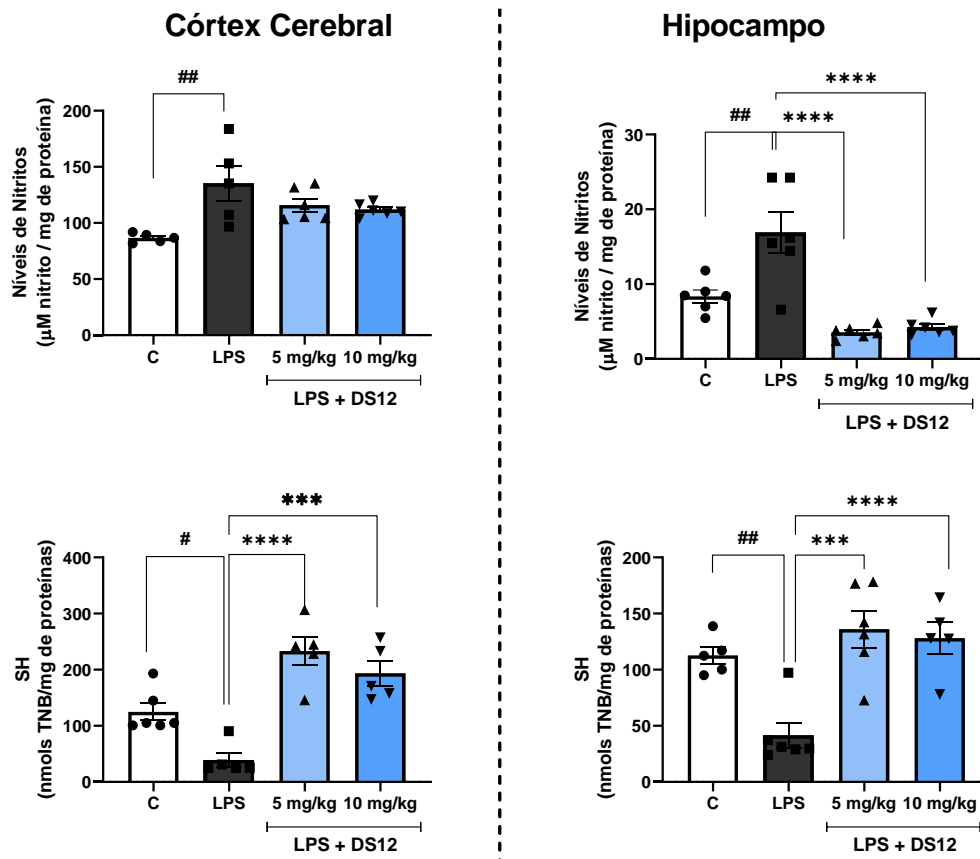


Figura 2: Efeito do tratamento com DS12 nos níveis nitritos e conteúdo tiólico total (SH) em córtex cerebral e hipocampo de camundongos expostos ao LPS. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ comparado ao grupo controle. *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ comparado ao grupo LPS. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão ($n = 5-6$).

O composto de tiazolidina-4-ona DS12 demonstrou efeitos neuroprotetores e antioxidante promissores diante da neuroinflamação. Conforme descrito por ALVEZ et al (2025), em um modelo de neuroinflamação induzida por LPS em camundongos, a DS12 também foi capaz de mitigar déficits de memória e disfunção colinérgica (ALVEZ et al., 2025). Esses dados dão suporte para futuros estudos que investiguem os mecanismos pelos quais a DS12 exerce seus efeitos. Além disso, a busca por alternativas terapêuticas que visem minimizar alterações no status redox presente na neuroinflamação são de grande relevância no contexto das doenças neurodegenerativas.

4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a tiazolidin-4-ona DS12 apresenta efeito protetor frente às alterações redox induzidas pelo LPS em camundongos. O tratamento reduziu os níveis de nitritos e restaurou o conteúdo tiólico total no soro, córtex cerebral e hipocampo, indicando ação antioxidante e potencial neuroprotetor. Tais evidências apontam a tiazolidin-4-ona como uma molécula de interesse no desenho de novas abordagens terapêuticas para distúrbios neurodegenerativos nos quais estresse oxidativo e neuroinflamação atuam de forma integrada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVEZ, F.L. et al. Neuroprotective effects of a thiazolidin-4-one against lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice: impact on memory, antioxidant and cholinergic systems, and glial reactivity. **European Journal Pharmacology**, v.1003, p. 177987, 2025.
- AKSENOV; MARKESBERY. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 302, p.141-145, 2001.
- BECHER B, SPATH S, GOVERMAN J. Cytokine networks in neuroinflammation. **Nat Rev Immunol**, v.17(1), p. 49-59, 2017.
- 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.
- DE BIASE, L. M.; BONCI, A. Region-Specific Phenotypes of Microglia: The Role of Local Regulatory Cues. **Neuroscientist**, v. 25, n. 4, p. 314–333, 2019.
- DOS SANTOS, A. et al. Thiazolidin-4-one prevents against memory deficits, increase in phosphorylated tau protein, oxidative damage and cholinergic dysfunction in Alzheimer disease model: Comparison with donepezil drug. **Brain Research Bulletin**, v. 193, n. July 2022, p. 1–10, fev. 2023.
- KAUR MANJAL S. et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p.406-423, 2017.
- LENG, F.; EDISON, P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 3, p. 157–172, 2021.
- NIRWAN, S.; CHAHAL, V.; KAKKAR, R. Thiazolidinones: Synthesis, Reactivity, and Their Biological Applications. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 4, p. 1239–1253, 2019.
- STEVENSON, R. et al. Neuromodulation of Glial Function During Neurodegeneration. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 14, n. August, p. 1 23, 2020.
- STUEHR; NATHAN. Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 169, p. 1543-1555, 1989.
- TELEANU DM, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n. May, p.5938, 2022.
- WELCOME, M. O. Neuroinflammation in CNS diseases: Molecular mechanisms and the therapeutic potential of plant derived bioactive molecules. **PharmaNutrition**, v. 11, p. 100176, 2020.