

SELENOTIAZOLIDINAS: EFEITO ANTIOXIDANTE EM ESTRUTURAS CEREBRAIS DE CAMUNDONGOS

CASARIL, Angela M.¹; SAVEGNAGO, Lucielli²; MARTINEZ, Débora M.³; VICTÓRIA, Francine³.

¹UFPel – Graduação em Biotecnologia

²UFPel - Centro de Desenvolvimento Tecnológico (CDTec)

³UFPel – Departamento de Ciência e Tecnologia Agroindustrial
angela.casaryl@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

As espécies reativas de oxigênio (ERO) entre outras, são produzidas constantemente em processos fisiológicos, como a respiração celular e a fagocitose. O desequilíbrio entre a geração de espécies reativas e as defesas antioxidantes leva a condição de estresse oxidativo, o qual é associado a diversas doenças como a aterosclerose, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer.¹ Os organismos possuem defesas antioxidantes endógenas enzimáticas e não-enzimáticas, destacando-se a função das enzimas catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) e da glutathione.²

Comparado a outros órgãos, o cérebro é particularmente vulnerável ao dano oxidativo em função do alto consumo de oxigênio, da elevada concentração de ácidos graxos poli-insaturados e dos baixos níveis de defesas antioxidantes endógenas.³ As importantes funções como a consolidação da memória e do aprendizado são desenvolvidas pelo hipocampo⁴ e funções sensoriais e de planejamento são desenvolvidas no córtex.⁵ Portanto, danos oxidativos nessas estruturas cerebrais podem ser a causa de distúrbios neurodegenerativos.

Nesse contexto, muitas pesquisas objetivam o estudo de novos compostos com propriedades antioxidantes. Dentre estes, os compostos orgânicos de selênio (Se) destacam-se devido à importância do Se como micronutriente essencial da dieta e constituinte do sítio ativo da enzima antioxidante GPx.⁶ Entre os compostos de selênio, o ebselen⁷ e os dicalcogenetos assimétricos⁸ possuem propriedades antioxidantes em modelos de estresse oxidativo induzido em cérebro de camundongos.

Estudos recentes evidenciam as propriedades farmacológicas de outras classes de compostos orgânicos como as tiazolidinas por seus efeitos analgésico e anti-inflamatório.⁹ Neste sentido as selenotiazolidinas, compostos que apresentam um anel tiazolidínico ligado a um átomo de selênio, possuem efeitos anti-nociceptivo e anti-hipernociceptivo relatados na literatura.⁹ Devido ao potencial farmacológico dessa classe de compostos, objetivou-se avaliar o efeito antioxidante de duas selenotiazolidinas e investigar uma possível relação entre estrutura e atividade em um modelo de peroxidação lipídica induzida por nitroprussiato de sódio (NPS) em hipocampo e córtex de camundongos.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

As selenotiazolidinas **1** e **2** (Figura 1) foram sintetizadas e caracterizadas como descrito previamente por Rampton et al.¹⁰

O ensaio da peroxidação lipídica foi realizado em córtex e hipocampo isolados de camundongos *swiss* machos (25-35 g). Os animais foram eutanasiados e as estruturas cerebrais foram imediatamente isoladas e homogeneizadas em 50 mM Tris-HCl (pH 7,4) na proporção 1:5 peso/volume. O homogeneizado obtido foi centrifugado (10 min./2400 rpm) e o sobrenadante (S₁) de cada estrutura foi separado para as análises.

A peroxidação lipídica induzida com NPS foi monitorada pela formação de malondialdeídos que foram quantificados pelo ensaio de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).¹¹ Uma alíquota (20 µL do córtex e 10 µL do hipocampo) do S₁ foi pré-incubada na presença dos compostos **1** e **2** (5-100 µM) com NPS (100 µM) por 1h a 37 °C. Em seguida a mistura reacional foi incubada com dodecilsulfato de sódio (SDS) 8,1%, ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,8% e ácido acético (pH 3,4) a 95 °C por 2h. A absorbância das amostras foi medida a 532nm e os resultados foram expressos como porcentagem da peroxidação lipídica. Os ensaios foram repetidos três vezes em duplicata e a inibição máxima (I_{max}) e a concentração dos compostos necessária para inibir 50% da peroxidação lipídica (IC₅₀) foram calculadas. Os resultados experimentais foram analisados em relação à média ± desvio padrão através da análise ANOVA de uma via e teste de comparação múltipla Newman-Keuls. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas numa probabilidade menor que 5% ($p < 0.05$).

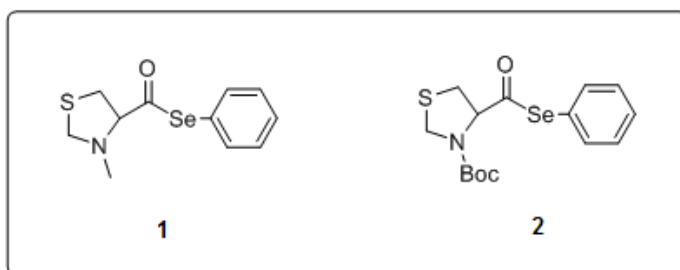


Figura 1 – Estrutura química das selenotiazolidinas **1** e **2**.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A indução da peroxidação lipídica por nitroprussiato de sódio (NPS) foi eficiente tanto no hipocampo quanto no córtex de camundongos (Figuras 2 e 3).

De acordo com a Figura 2, o composto **1** diminuiu a peroxidação lipídica no córtex nas concentrações maiores e iguais a 10 µM com inibição máxima (I_{max}) de 75,8 ± 15 %, enquanto que no hipocampo o efeito antioxidante foi observado em todas as concentrações testadas (5-100 µM), com I_{max} de 78,3 ± 9,8 %. Os valores de IC₅₀ foram de 27,7 ± 6,7 µM e 25,2 ± 11 µM no córtex e hipocampo, respectivamente. Os resultados do composto **2**, apresentados na Figura 3, demonstram que a diminuição da peroxidação lipídica no córtex e no hipocampo foi significativa em todas as concentrações testadas (5-100 µM), com I_{max} de 69,8 ± 6,4 % e 54,2 ± 13,3 %, respectivamente. Os valores de IC₅₀ foram de 43,0 ± 6,8 µM no córtex e 49,7 ± 11,2 µM no hipocampo.

De modo geral, compostos antioxidantes apresentam a capacidade de transferir átomos de hidrogênio ou elétrons para espécies reativas a fim de estabilizá-las. Nessa linha, os compostos orgânicos selênio são considerados melhores nucleófilos do que antioxidantes clássicos.¹² Baseado nesses conceitos, o efeito antioxidante exibido pelas selenotiazolidinas **1** e **2** pode ser atribuído a presença de Se nas estruturas. De acordo com os valores de IC₅₀, o composto **1** tem maior potencial antioxidante, quando comparado ao composto **2**, no dano oxidativo induzido por NPS no córtex e hipocampo de camundongos. Embora o composto **2** tenha exibido menor potencial antioxidante, sua eficácia em diminuir a peroxidação lipídica foi comprovada. Sugere-se que o melhor potencial antioxidante exibido pelo composto **1** quando comparado com o composto **2** está relacionado com a maior disponibilidade dos elétrons do átomo de nitrogênio do anel tiazolidínico. Enquanto que na estrutura do composto **2**, o nitrogênio está protegido na forma de carbamato.

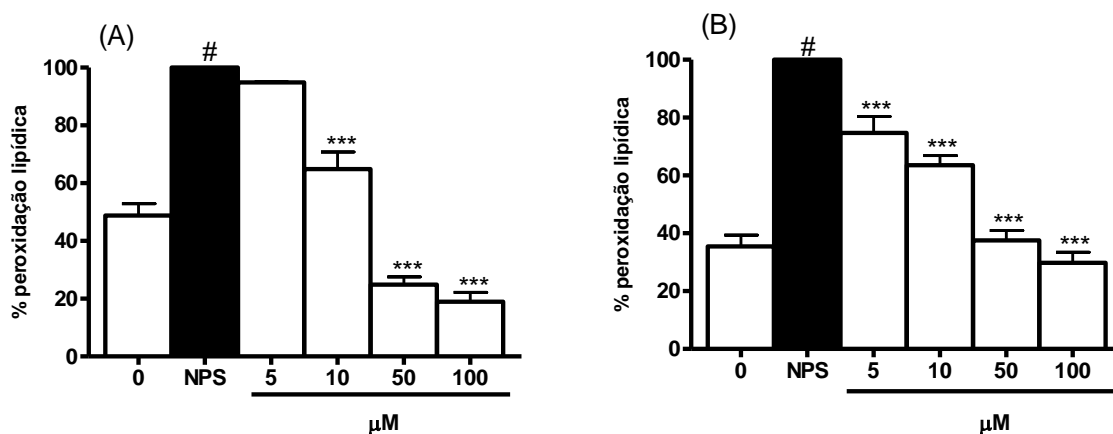


Figura 2 - Efeito antioxidante do composto **1** na peroxidação lipídica induzida por NPS em córtex (A) e hipocampo (B) de camundongos. (#) $p < 0,001$ quando comparado ao basal; (***) $p < 0,001$ quando comparado ao controle induzido com NPS (uma via ANOVA/Newman-Keuls).

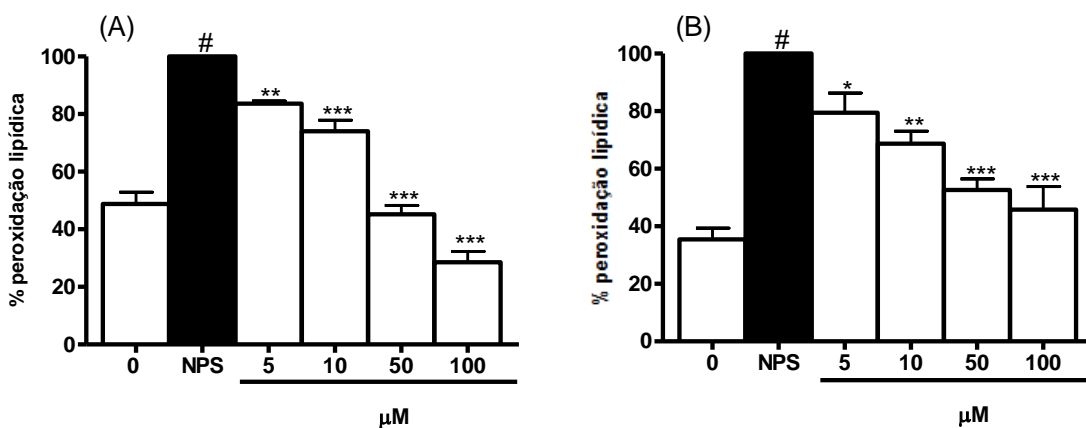


Figura 3 - Efeito antioxidante do composto **2** na peroxidação lipídica induzida por NPS em córtex (A) e hipocampo (B) de camundongos. (#) $p < 0,001$ quando comparado ao basal; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$, quando comparado ao controle induzido com NPS (uma via ANOVA/Newman-Keuls).

4 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a atividade antioxidante das selenotiazolidinas **1** e **2** na diminuição do dano oxidativo induzido por NPS no córtex e hipocampo de camundongos. A propriedade antioxidante é fundamental na prevenção da ocorrência de algumas desordens neurodegenerativas como o Parkinson e Alzheimer. Os resultados obtidos nesse trabalho, portanto, sugerem que as selenotiazolidinas são uma classe promissora, dentre os compostos orgânicos de selênio com potencial farmacológico descrito na literatura. Como perspectivas, pretende-se realizar outros estudos para investigar as propriedades biológicas e toxicidade das selenotiazolidinas.

5 REFERÊNCIAS

- ¹PRIGOL, M., BRUNING, C. A., ZENI, G., NOGUEIRA, C. Protective effect of disubstituted diaryl diselenides on cerebral oxidative damage caused by sodium nitroprusside. **Biochemical Engineering Journal**. v. 45, n. 2, p. 94-99, 2009.
- ²GÜLÇİN, İ. Antioxidant activity of food constituents: an overview. **Archives of Toxicology**. v. 86, n 1, p. 345-391, 2012.
- ³SOUZA, C.; LUCHESE, C.; NETO, J.; NOGUEIRA, C. Antioxidant effect of a novel class of tellurioacetilene compounds: Studies in vitro and in vivo. **Life Science**. v. 84, n. 1, p. 351-357, 2009.
- ⁴CHRONISTER, R. B., HARDY, S. G. P. The limbic system. in HAINES, D.E. (Ed.) *Fundamental neuroscience*. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997. p. 443-454.
- ⁵LYNCH, J. C. The cerebral cortex. in HAINES, D.E. (Ed.) *Fundamental neuroscience*. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997. p. 455-470.
- ⁶NOGUEIRA, Cristina; ROCHA, João Batista. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**. v. 85, n. 11, p. 1313-1359, 2011.
- ⁷DAIBER, A.; ZOU, M.; BACHSCHMID, M.; ULLRICH, V.. Ebselen as a peroxynitrite scavenger *in vivo* and *ex vivo*. **Biochemical Pharmacology**. v. 59, n. 2, p. 153-160, 2000.
- ⁸PRIGOL, M.; WILHELM, E.; SCHNEIDER, C.; NOGUEIRA, C. Protective effect of unsymmetrical dichalcogenide, a novel antioxidant agent, *in vitro* and *in vivo* model of brain oxidative damage. **Chemico-Biological Interactions**. v. 176, n. 2, p. 129-136, 2008.
- ⁹PAVIN, N. F.; DONATO, F.; CIBIN, F.; JESSE, C. R.; SCHNEIDER, P. R.; SALLES, H. D.; SOARES, L. A.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.. Antinociceptive and anti-hypernociceptive effects of Se-phenyl- thiazolidine-4-carboselenoate in mice. **European Journal of Pharmacology**. v. 668, n. 1, p. 169-176, 2011.
- ¹⁰RAMPON, D. S.; RODEMBUSCH, F.; SCHNEIDER, J. M. F. M.; BECHTOLD, I. H.; GONÇALVES, P. F. B.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. **Journal of Materials Chemistry**. v. 20, 715-722, 2010.
- ¹¹OHKAWA, 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.
- ¹²ARTEEL, G. E.; SIES, H. The biochemistry of selenium and the glutathione system. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. v.10, p. 153-158, 2001.