



EXTRATO DE TITHONIA DIVERSIFOLIA (HELMS.) ATENUA A DISFUNÇÃO COGNITIVA DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO MODELO E ALZHEIMER ESPORÁDICA INDUZIDA POR ESTREPTOZOTOCINA

Marcia Maria de Souza, Ana Elisa Gonçalves, Camila Andre Cazarin, Julia Galvan Bernardina, Alex Wilson Valachinski

Área: Fitoquímica, Biotecnologia e Farmacologia de Plantas Medicinais

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é um estado neurodegenerativo caracterizado pela deterioração progressiva das funções cognitivas e desempenho comportamental, causando déficits intelectuais e levando ao comprometimento das atividades diárias (1). As principais características patológicas da doença incluem a formação de placas beta-amilóides, agregação intracelular de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, déficit colinérgico, estresse oxidativo, neuroinflamação, superativação dos receptores N-metil-d-aspartato (NMDA), dano à plasticidade sináptica comprometimento cognitivo gradativo e, finalmente, perda neuronal (2). Os pacientes também apresentam, ao longo dos anos, sintomas de depressão e ansiedade (3). As terapias atualmente disponíveis incluem inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e bloqueadores dos receptores NMDA, mas estes medicamentos fornecem apenas alívio sintomático e são associados a efeitos adversos graves levando a não adesão do tratamento. Portanto, estratégias alternativas vêm sendo investigadas para alvos farmacológicos para a DA com maior efetividade e segurança e as plantas medicinais podem ser excelentes opções. *Tithonia diversifolia* (Helms.) é uma planta medicinal com ampla distribuição geográfica, principalmente em regiões de clima tropical e subtropical, conhecida popularmente como Arnica, Arnica silvestre, Girassol mexicano, Margaridão ou Mão-de-Deus. Essa espécie é amplamente utilizada na medicina popular, no tratamento de contusões e dores musculares, processos infecciosos e inflamatórios. Suas folhas há muito tempo são usadas para controlar doenças neurodegenerativas sem a devida base científica (4). Dessa forma, nos propomos a validar farmacologicamente a planta como um alvo potencial para o tratamento da doença.

Objetivos: Uma vez que a literatura reporta o uso medicinal da planta em doenças neurodegenerativas sem validação farmacológica, também que a mesma exibe efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, sendo o estresse oxidativo e a neuroinflamação processos patológicos envolvidos na patogênese do Alzheimer, o objetivo desse estudo foi o de avaliar os efeitos do extrato de *T. diversifolia* sobre déficits cognitivos e comportamentais em animais submetidos a um modelo de Alzheimer.

Metodologia: Grupos diferentes de camundongos fêmeas (25-30g, três meses) foram submetidos ao modelo de Alzheimer esporádica induzida por estreptozotocina (2,5uL, i.c.v.), conforme descrito por Pinton (5), e tratados por 15 dias com extrato etanólico de *T. diversifolia* (EETD) 0.1, 1.0 e 3.0mg/kg e controles positivo (rivastigmina - 0,6mg/Kg) e negativo (veículo), sendo submetidos a diferentes testes comportamentais para avaliação de: memória emocional (Teste da Esquiva Inibitória - TEI), memória espacial (Teste de Reconhecimento de Objetos - TRO), parâmetros de ansiedade (Teste do



Labirinto em Cruz Elevado – TLCE) e parâmetros de depressão (Teste de Suspensão pela Cauda – TSC). Um grupo de animais sem indução do Alzheimer, denominado grupo Sham foi utilizado para fins comparativos. Ao final dos experimentos, os animais foram eutanasiados e seus cérebros foram utilizados em ensaios bioquímicos para determinação de parâmetros de estresse oxidativo e neuroinflamação (6; 7). Todos os protocolos experimentais foram submetidos ao comitê de ética em animais da Univali, sendo aprovados com o parecer 22/CEUA.

Resultados: Em comparação com o grupo tratado com veículo, o tratamento dos animais com o extrato da planta promoveu significativamente a reversão dos déficits cognitivos induzidos pela estreptozotocina. Além disso, foi efetivo em diminuir visivelmente a peroxidação lipídica, bem como aumentou os níveis de antioxidantes em cérebros dos camundongos. A atividade da AChE (enzima que degrada a acetilcolina) foi significativamente diminuída pelo extrato da planta com efeito semelhante à rivastigmina, fármaco usado como controle positivo. Finalmente, o extrato também promoveu diminuição de mediadores de neuroinflamação e exibiu efeito tipo-ansiolítico e tipo-antidepressivo.

Considerações finais: Os resultados em conjunto apontam *T. diversifolia* como uma planta medicinal com potencial terapêutico para o Alzheimer e validam, em parte, o seu uso pela medicina tradicional. Os resultados também destacam seus efeitos sobre parâmetros de depressão e ansiedade, comorbidades da doença. Entretanto, estudos posteriores estão sendo realizados para verificar os mecanismos farmacodinâmicos relacionados aos efeitos detectados.

Financiamento ou apoio: Edital Universal CNPq 2018- 5.000,00.

Referências

- 1) LEI, P.; AYTON S.; BUSH, A. I. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* v. 8, n. 5. p. 345-52, 2021.
- 2) BORGES, C. R. et al. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* v. 77, n. 11, p. 815-824, 2019.
- 3) BOTTO R. et al. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci,* v. 43, n. 7, p. 4107-4124, 2022.
- 4) BROERING, M. F. et al. Effects of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) extract on innate inflammatory responses. *Journal of ethnopharmacology,* v. 242, p. 112041, 2019.
- 5) PINTON, S. Disseleneto de p-metoxi fenila atenua o prejuízo cognitivo e a injúria cerebral em um modelo da doença de Alzheimer em roedores. Tese (Doutorado em Bioquímica Toxicológica). Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria/RS. 96p. 2012.
- 6) BERTÉ, T. A. et al. Taraxerol como possível agente terapêutico em prejuízos de memória e doença de Alzheimer: Efeitos contra disfunções cognitivas induzidas por escopolamina e estreptozotocina. *Esteroides,* v. 132, p. 5-11, 2018.
- 7) GONÇALVES, A. E. et al. 2',6'-dihydroxy-4'-methoxy Dihydrochalcone Improves the Cognitive Impairment of Alzheimer's Disease: A Structure-activity Relationship Study. *Curr Top Med Chem.* v. 21, n. 13, p. 1167-1185, 2021.