

## EFEITOS DO CANABIGEROL SOBRE A NEURODEGENERAÇÃO EM CAMUNDONGOS COM ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL E TRANSITÓRIA.

Pablo Pompeu Quini (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Cristiano Correia Bacarin (Coorientador), Humberto Milani, Rúbia Maria Monteiro Weffort (Orientadora). E-mail: pablopquini12@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

### Farmacologia, Neuropsicofarmacologia

**Palavras-chave:** isquemia cerebral global e transitória; neuroinflamação; canabigerol

### RESUMO

A isquemia cerebral global e transitória (ICGT) ocorre devido à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e pode levar à morbimortalidade. São escassos os tratamentos farmacológicos que podem prevenir as consequências da IC. O canabigerol (CBG) é um fitocanabinoide presente na *Cannabis sativa* que possui ações anti-inflamatórias e neuroprotetoras. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos neurohistológicos da administração de diferentes doses de CBG em camundongos submetidos à oclusão bilateral das artérias carótidas comuns (OBACC), um modelo de ICGT. Camundongos C57BL/6 machos foram submetidos à OBACC por 20 minutos. Animais do grupo SHAM foram submetidos aos mesmos procedimentos cirúrgicos, exceto pela OBACC. Os animais receberam injeções intraperitoneais de veículo ou CBG (1, 5 ou 10 mg/Kg) durante 7 dias. Os animais foram sacrificados após 15 dias da OBACC e seus cérebros extraídos para os ensaios de imunohistoquímica para a detecção da proteína Iba-1, caracteristicamente presente em micróglia. As avaliações foram realizadas no córtex cerebral, área vulnerável a OBACC. Os resultados não mostraram diferença significativa na expressão do Iba-1 nos córtices cerebrais entre os grupos experimentais avaliados.

### INTRODUÇÃO

A isquemia cerebral global e transitória (ICGT) é um resultado crítico da parada cardíaca reversível e de outras diversas condições clínicas como arritmias severas, parada respiratória, envenenamentos e choque hipotensivo que resultam em danos cerebrais. Alguns minutos de ICGT podem, além de resultar em extenso dano

neuronal em áreas cerebrais vulneráveis como o hipocampo e córtex cerebral, além de impactar a organização das sinapses e expressão das células da glia, como as micróglia e astrócitos. Desse modo, os resultados desse evento podem ser extremamente prejudiciais, uma vez que abrangem déficits cognitivos graves ou sequelas neurológicas irreversíveis, que podem permanecer em progressão durante vários dias após o evento isquêmico (Moskowitz et al., 2010).

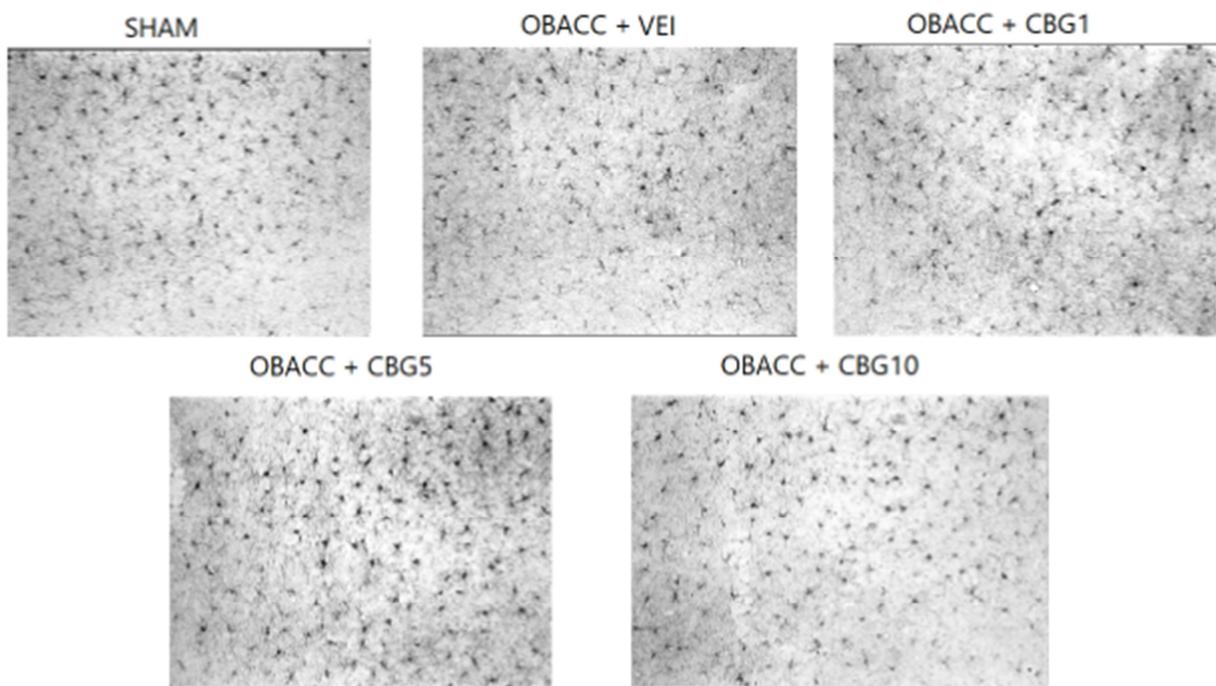
O canabigerol (CBG), substância presente na planta *Cannabis sativa* e gerado a partir da descarboxilação não enzimática do ácido canabicerolólico, possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuromoduladoras (Skrzydłowska, Jarocka-Karpowicz e Jastrzab; 2022). Entendendo os diversos efeitos biológicos benéficos do composto, é possível que o CBG seja capaz de amenizar os efeitos deletérios da IC. Desta forma, o objetivo deste estudo foi investigar os histológicos do CBG sobre a neuroinflamação induzida pela OBACC usando a imunohistoquímica para a detecção da Iba-1 no córtex cerebral de camundongos submetidos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

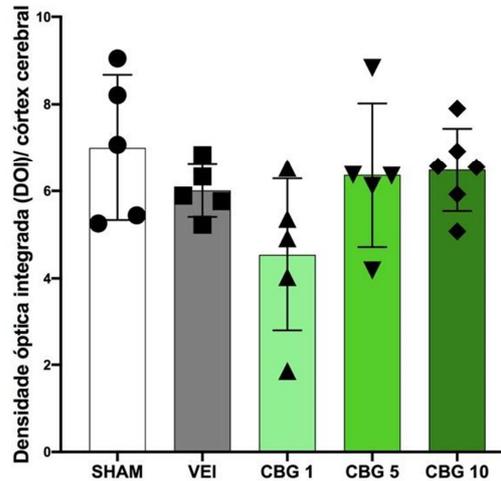
Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Maringá (CEUA nº 9665110422). Camundongos C57BL/6 machos foram submetidos à OBACC por 20 minutos. Os animais do grupo SHAM foram submetidos aos mesmos procedimentos cirúrgicos, exceto pela oclusão das artérias carótidas. Os animais foram divididos em cinco grupos experimentais: (1) SHAM; (2) OBACC + veículo; (3) OBACC + CBG 10mg/Kg; (4) OBACC + CBG 5 mg/kg; (5) OBACC + CBG 1 mg/kg. O CBG foi dissolvido em Tween 80 e dimetilsulfóxido (DMSO) 3% em solução salina estéril (veículo). Os animais foram aleatoriamente designados para receber injeções intraperitoneais (i.p.) de veículo ou CBG nas doses de 1, 5 e 10 mg/kg durante 7 dias após a OBACC. Os animais foram sacrificados após 15 dias da OBACC para os ensaios de imunohistoquímica e confecção de lâminas histológicas. Avaliou-se os efeitos do CBG sobre a neuroinflamação induzida pela OBACC, usando imuno-histoquímica para detecção de Iba-1, um marcador para micróglia. As áreas analisadas correspondem às áreas corticais de S1Tr e LPtA. Fotomicrografias destas áreas foram obtidas com um microscópio de luz. As imagens foram analisadas pelo programa ImageJ através da medida da densidade óptica integrada (DOI). Os dados foram analisados pelo ANOVA seguido de Teste post hoc de Tukey. Valores menores que  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora efeitos neuroprotetores do CBG tenham sido descritos em outros modelos experimentais, neste paradigma de ICGT não foi possível observar qualquer diferença na neuroinflamação (imunoreatividade para Iba-1) no córtex cerebral dos animais. A ANOVA de uma via (oneway) não detectou diferença significativa entre os grupos experimentais ( $F_{4,21} = 0.094$ ). É possível que em outras estruturas cerebrais vulneráveis como o hipocampo, por exemplo, o efeito da OBACC bem como do tratamento com CBG seja mais proeminente.



**Figura 1** – Fotomicrografias representativas de células imunorreativas para Iba-1 em região S1Tr e LTPA do córtex cerebral de animais submetidos à cirurgia sham ou oclusão bilateral das artérias carótidas comuns (OBACC) e tratados com veículo (Vei) ou canabigerol (CBG) nas doses de 1 (CBG1), 5 (CBG5) ou 10 (CBG10) mg/kg.



**Figura 2** – Gráficos mostrando a densidade óptica integrada (DOI) da imunorreatividade de Iba-1 nas regiões S1Tr e LPTa do córtex cerebral de animais sham ou isquêmicos. As colunas representam a média e as barra o erro padrão da média dos grupos.

## CONCLUSÕES

Observou-se que o CBG não modificou a expressão das micróglias no córtex cerebral de animais com OBACC. É possível que esta expressão esteja aumentada em outras regiões cerebrais ou após outros períodos de avaliação que não o usado neste experimento. Futuros ensaios poderão responder estas questões.

## AGRADECIMENTOS

PIBIC/UEM, Fundação Araucária.

## REFERÊNCIAS

JASTRZĄB, A.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. The Origin and Biomedical Relevance of Cannabigerol. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, p. 7929, 19 jul. 2022.

MOSKOWITZ, M. A.; LO, E. H.; IADECOLA, C. The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments. *Neuron*, v. 67, n. 2, p. 181–198, jul. 2010.