

Quinazoline Alkylthio Derivative Reduces Autophagy and Improves Memory in Rat Model of Dementia Through mTOR Signaling Pathway Regulation

Zengjun KANG^{1#}, Xueyan ZHANG^{2#}, Fang WANG³, Sa GAO^{4*}, & Yuan GAO^{1*}

¹ Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hebei University, No. 212 Yuhua East Road, Baoding City, Hebei Province, 071000, China

² Department of Neurology, Baoding No.1 Central Hospital, 320th Great Wall North Street, Baoding City, Hebei Province, 071000, China

³ Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding City, Hebei Province, 071000, China

SUMMARY. The present study evaluated quinazoline alkylthio derivative (QATD) for possible role in the treatment of vascular dementia (VD) in rat model. The established T-maze test was used for assessment of behavioural changes and Morris water maze (MWM) test for analysis of spatial learning in rats. Light microscopy using Nissl-staining was used to determine the survival of neurons in rat hippocampus and expression of proteins was measured by western blotting. The study demonstrated that QATD treatment of the VD rats significantly ($p < 0.05$) alleviated the impairment in spontaneously altered behaviours and significantly ($p < 0.05$) reduced escape latency. VD mediated decrease in distance travelled, swim time and count of platform crossings was significantly ($p < 0.02$) alleviated by QATD treatment of the rats. Moreover, in QATD treated rats, VD mediated increase in Beclin-1 and Microtubule-associated protein light chain 3II (LC3II) expression in the hippocampus tissues was significantly ($p < 0.05$) alleviated. In addition, QATD treatment prevented suppression of mammalian target of rapamycin (mTOR) phosphorylation in VD rat hippocampus tissues. However, rapamycin mediated suppression of p-mTOR and elevation of Beclin 1 and LC3II expression in rat hippocampus could not be alleviated by QATD treatment. In summary, QATD effectively prevents VD mediated cognitive impairment and neuronal damage in the rats. Moreover, autophagy was inhibited and the mTOR pathway activated in rats with VD by QATD treatment. Therefore, QATD may be studied further as a therapeutic agent for treatment of dementia.

RESUMEN. El presente estudio evaluó el derivado de quinazolina alquiltio (QATD) por su posible papel en el tratamiento de la DV en el modelo de rata. La prueba de laberinto en T establecida se utilizó para evaluar los cambios de comportamiento y la prueba de laberinto de agua de Morris (MWM) para el análisis del aprendizaje espacial en ratas. Se usó microscopía óptica usando tinción de Nissl para determinar la supervivencia de las neuronas en el hipocampo de rata y se midió la expresión de proteínas mediante transferencia Western. El estudio demostró que el tratamiento con QATD de las ratas VD alivió significativamente ($p < 0.05$) el deterioro en los comportamientos alterados espontáneamente y significativamente ($p < 0.05$) redujo la latencia de escape. La disminución mediada por VD en la distancia recorrida, el tiempo de nado y el recuento de cruces de plataforma se alivió significativamente ($p < 0.02$) mediante el tratamiento con QATD de las ratas. Además, en ratas tratadas con QATD, el aumento mediado por VD en la expresión de la cadena ligera 3II (LC3II) de la proteína asociada a los microtúbulos y Beclin-1 en los tejidos del hipocampo se alivió significativamente ($p < 0.05$). Además, el tratamiento con QATD previno la supresión de la fosforilación de la diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos en los tejidos del hipocampo de rata VD. Sin embargo, la supresión de p-mTOR mediada por rapamicina y la elevación de la expresión de Beclin 1 y LC3II en el hipocampo de rata no pudieron aliviarse mediante el tratamiento con QATD. En resumen, QATD previene eficazmente el deterioro cognitivo mediado por VD y el daño neuronal en las ratas. Además, se inhibió la autofagia y se activó la vía mTOR en ratas con DV mediante el tratamiento con QATD. Por lo tanto, QATD puede estudiarse más a fondo como agente terapéutico para el tratamiento de la demencia.

KEY WORDS: anti-inflammatory, autophagy, dementia, derivative synthesis, quinazoline.

* Authors to whom correspondence should be addressed. Email: Yuan Gao (gaoyuandangdang@163.com)
Sa Gao (gaosafeixiang@sina.com)

These two authors contributed equally.