

Efeito da Administração Aguda de GMP sobre Comportamentos Relacionados à Ansiedade em Ratos.

Daniel Diniz Comassetto, Roberto Farina Almeida, Victor Hermes Cereser Junior, Rafael Berger Faraco, Ana Elisa Böhmer, Diogo Onofre Souza, Marcelo Ganzella.

Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, Brasil



Introdução:

A ansiedade é uma desordem psiquiátrica muito prevalente, drogas capazes de antagonizar tanto os receptores ionotrópicos, como os receptores metabotrópicos de glutamato têm recebido considerável atenção como possíveis agentes ansiolíticos. O glutamato destaca-se por ser o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo essencial para atividade fisiológica do cérebro. Além disso, já está bem elucidado que uma hiperestimulação desse sistema está implicada em diversas neuropatologias.

Nos últimos 10 anos nosso grupo tem mostrado que as purinas derivadas da guanina (PDG), GTP, GDP, GMP e GUO, são capazes de exercer uma importante modulação (antagonismo) do sistema glutamatérgico. Efeitos já mostrados em estudos *in vitro* e *in vivo*, como por exemplo, a estimulação da captação de glutamato e o efeito anticonvulsivante exercido pelas PDG. Em adição, já foi observado por Vinadé e Colaboradores em 2003, que a administração crônica de GUO em camundongos no teste da placa perfurada induz a um efeito ansiolítico.

Objetivos:

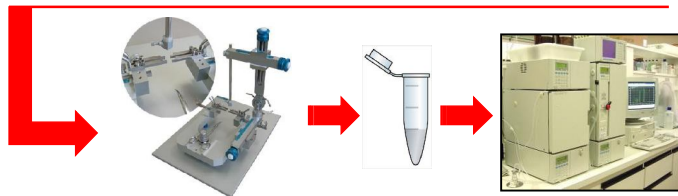
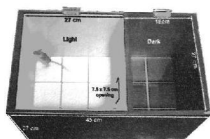
Considerando os efeitos das PDG frente ao sistema glutamatérgico, e o envolvimento deste na patofisiologia da ansiedade, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de uma administração aguda de GMP em teste comportamentais relacionados a ansiedade.

Material e Métodos:



Ratos adultos Wistar foram divididos nos seguintes grupos: Salina (NaCl 0.9%); GMP (10, 25, 50, 100 and 150 mg/kg); e diazepam 2 mg/kg, como controle positivo. Todos os grupos receberam injeção intraperitoneal (i.p.) no volume de 1 mL/kg, 1 hora antes de cada teste comportamental.

Após o tratamento, os animais foram submetidos aos seguintes testes comportamentais:



Resultados:

Fig.1 – Teste Claro/Escuro

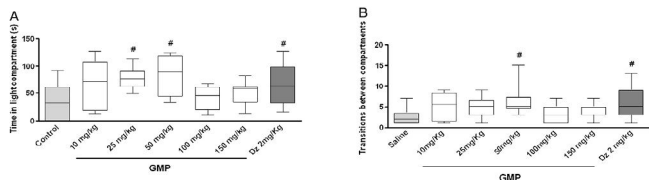


Fig. 1. Teste Claro/Escuro. Efeito do Dz ou GMP no tempo total gasto no lado claro (A) e no total de número de transições (B). Os dados reportados como medianas (interquartile ranges) analisado pelo método ANOVA, n = 10 por grupo, # P<0.05 comparado com salina. Dz: Diazepam; GMP: Guanosina Monofosfato.

Fig.2 – Labirinto em Cruz Elevado

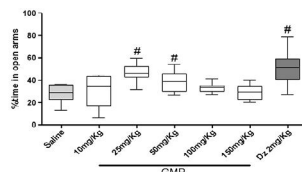


Fig. 2. Teste do plus-maze. Efeito do Dz ou GMP sobre o tempo gasto nos braços abertos. Os dados reportados como medianas analisados por Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Mann-Whitney, n = 10 por grupo, # P<0.05 comparada à solução fisiológica. Dz: Diazepam, GMP: Guanosina monofosfato.

Fig. 3 – Campo Aberto

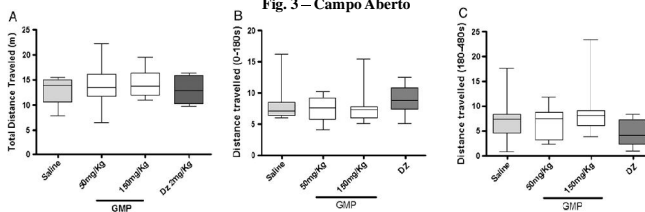


Fig. 3. Teste Open Field. Efeito do Dz ou GMP na distância total percorrida em 8 min (A), na atividade exploratória nos primeiros 3 min (B), e a atividade locomotora nos 5 min finais (C). Os dados reportados como medianas, analisadas pelo método ANOVA, n = 7-9 animais por grupo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Dz: Diazepam, GMP: Guanosina Monofosfato.

Treatment (mg/kg)	Saline	GMP (50)	GMP (150)	Dz (2)
CSF purine concentration (µM)				
GTP	N.D. ^a	N.D. ^a	N.D. ^b	N.D. ^b
GDP	N.D. ^a	N.D. ^a	N.D. ^b	N.D. ^b
ATP	1.06 ± 0.11	1.39 ± 0.26	1.60 ± 0.26	1.39 ± 0.16
GMP	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.01
AMP	1.51 ± 0.06	1.95 ± 0.28	1.67 ± 0.09	1.59 ± 0.10
ADP	0.01 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
ADP	0.20 ± 0.07	0.38 ± 0.08	0.30 ± 0.04	0.33 ± 0.03
IEPOX	0.78 ± 0.15	0.90 ± 0.80	0.88 ± 0.10	2.12 ± 1.18
XANT	1.11 ± 0.33	6.21 ± 1.57	5.76 ± 0.99	1.53 ± 0.61
AMP	1.03 ± 0.26	0.79 ± 0.21	1.06 ± 0.16	0.86 ± 0.19
INO	0.30 ± 0.07	4.45 ± 3.28	0.63 ± 0.26	0.81 ± 0.46
ITIC	0.39 ± 0.04	0.59 ± 0.03	0.43 ± 0.02	0.38 ± 0.01
ADO	0.22 ± 0.10	0.11 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.24 ± 0.08

^a Not Detectable

Table 1. Concentração de purinas em ratos CSF 60 min depois da injeção de salina i.p., GMP, ou diazepam. Dados são significantes ± SEM e foram analisados pelo método ANOVA, n = 7-9 por grupo.

Discussão:

Nossos resultados evidenciaram que a administração de GMP 50mg/ml, foi capaz de reproduzir consistentemente o efeito ansiolítico do diazepam. Além disso, é importante ressaltar que o principal objetivo que nos levou a investigar porque o GMP poderia induzir comportamento ansiolítico foi baseada no fato de que o GMP pode diretamente, mas fracamente, antagonizar os receptores iGluR, pois já se sabe que a administração de antagonistas iGluR pode induzir comportamentos ansiolíticos.

Contudo, a administração de GMP não foi acompanhada pelo aumento dos níveis de GMP no CSF, com isso, não podemos confirmar o mecanismo pelo qual o GMP induz comportamento ansiolítico. No entanto, GMP parece ter um papel neuromodulador no sistema nervoso central, isto é atribuído ao efeito neuroprotetor e comportamentais após a administração intracerebroventricular, intrahipocampal e intraestriatal de GMP em roedores.

De acordo com esta hipótese, alguns efeitos da injeção ip de GMP, tais como, o efeito anticonvulsivante, frente a agonistas glutamatérgicos. Como a ansiedade por si só pode, em última análise resultar de uma mudança na excitabilidade neuronal, uma maior captação de glutamato pode promover um efeito ansiolítico.

Assim, os resultados apresentados neste trabalho contribuem para ampliar a ação das PDG, que além de apresentarem potentes efeitos neuroprotetores, estão se mostrando também como moduladoras de atividades comportamentais.