

# Efeitos da administração de AOPCP na investigação do efeito ansiolítico induzido pela administração interacerebroventricular de GMP.

Daniel Diniz Comassetto, Roberto Farina Almeida, Victor Hermes Cereser Junior, Denise Barbosa Ramos

Diogo Onofre Souza, Marcelo Ganzella.

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

## Introdução:

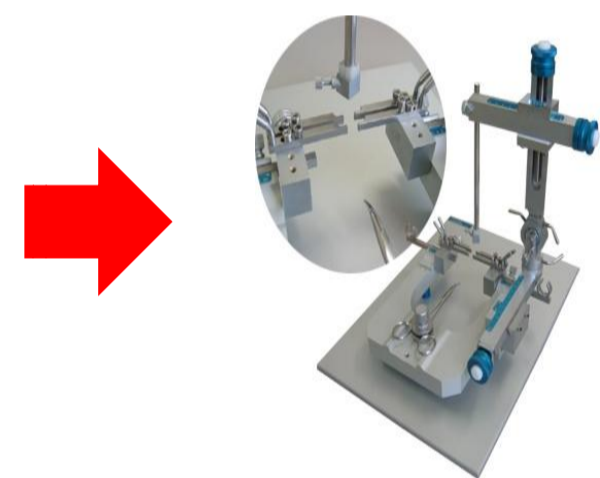
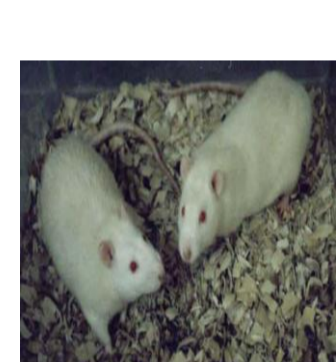
Os mecanismos subjacentes à ansiedade ainda permanecem relativamente obscuros, diferentes sistemas de neurotransmissores parecem estar envolvidos nessa desordem. Atualmente, na busca por novos fármacos com ação ansiolítica, drogas capazes de antagonizar os receptores de glutamato têm recebido considerável atenção.

Nosso grupo em um estudo publicado na *Pharmacol Biochem Behav.* 96(3):306-11, 2010 demonstrou um que a administração sistêmica de GMP (guanosina monofosfato) 50mg/Kg foi capaz de exercer efeito ansiolítico similar ao efeito do Diazepam 2,0mg/Kg em tarefas que avaliam parâmetros preditivos de ansiedade em ratos. Ainda recentemente observamos através de dosagens por HPLC que tanto a administração de GMP quanto de Diazepam foi capaz de elevar a concentração de guanosina e de modular os níveis de adenosina.

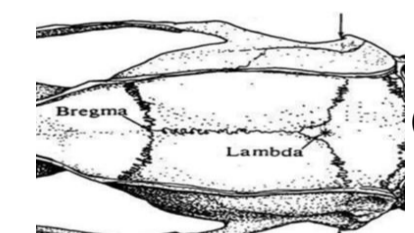
## Objetivos:

Diante disto, este trabalho teve como objetivo avaliar se o efeito do GMP é devido a sua conversão a guanosina (GUO). Para isso através de uma metodologia já proposta por Soares et al 2004 usamos um inibidor competitivo da 5' nucleotidase, enzima responsável pela conversão de GMP a GUO – AOPCP.

## Material e Métodos: Parte I



Coordenadas estereotáxicas:  
0,9 X 1,5X 2,6mm.



Azul de metileno foi usado para confirmação de cirurgia bem sucedida.

✓ Ratos adultos Wistar foram submetidas a cirurgia estereotáxica para implementação de cânula no ventrículo esquerdo. Receberam diferentes tratamentos i.c.v. num volume de 4µl. Todos testes comportamentais foram realizados 48 horas após as cirurgias.

Trat1 3min. depois Trat 2, 5min. depois comportamento



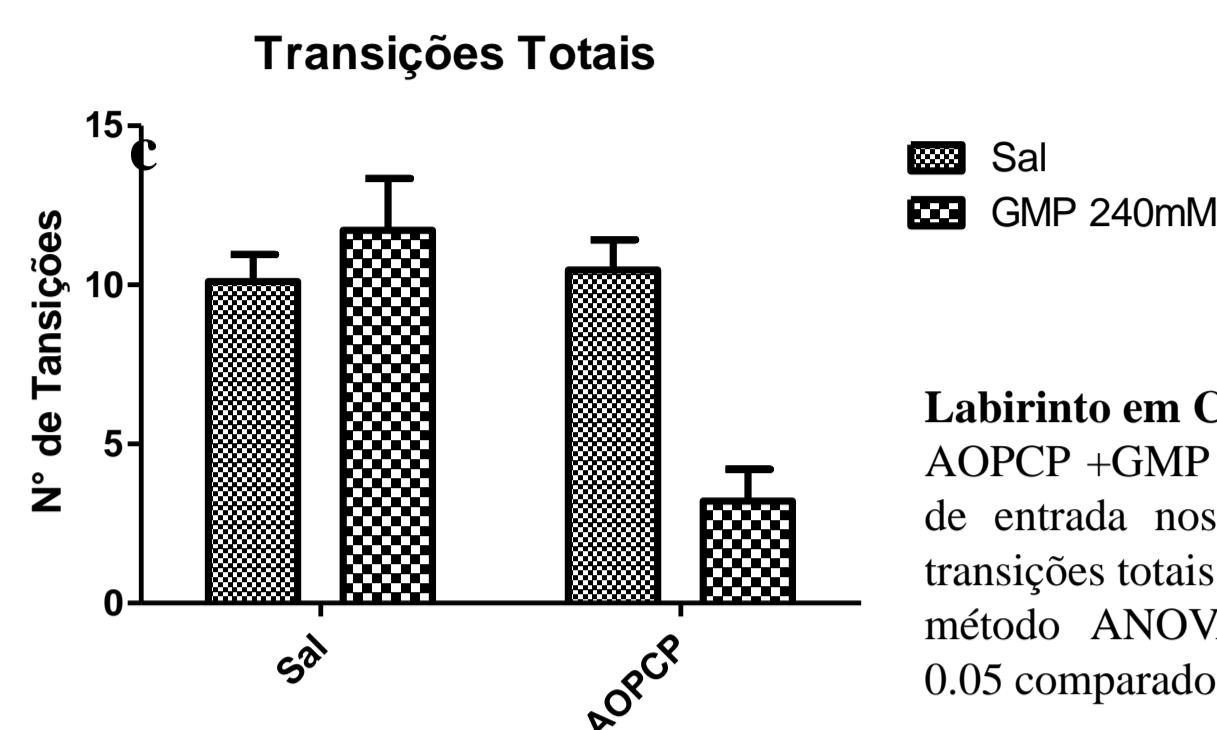
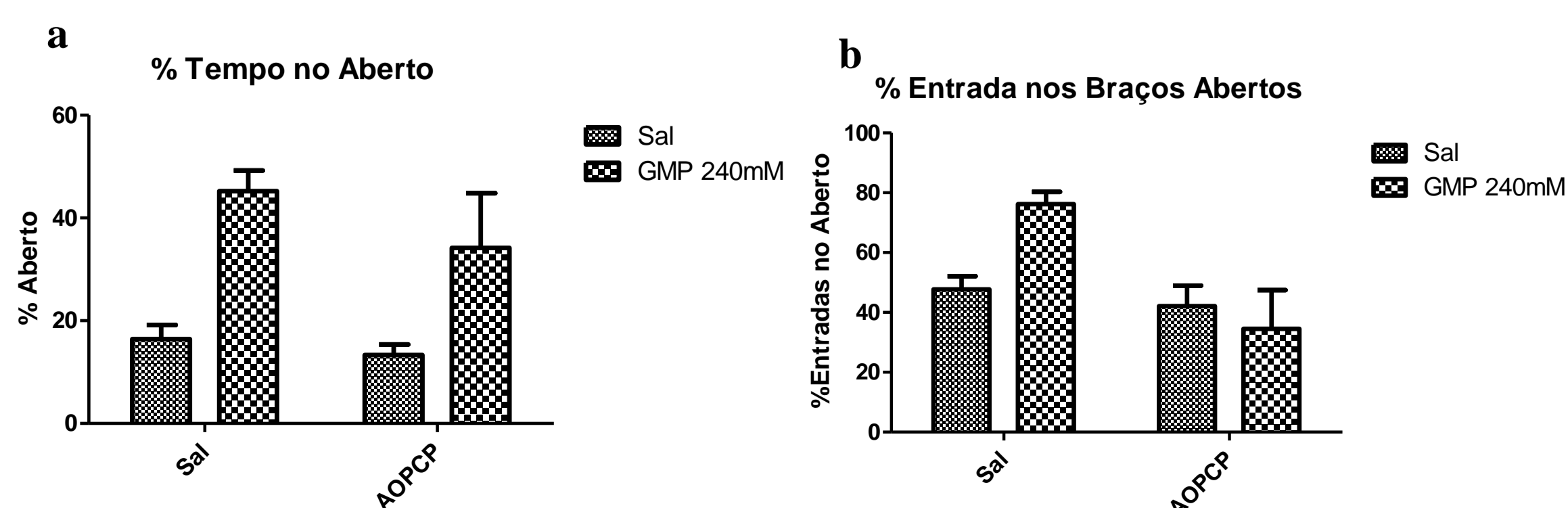
Primeiramente, buscamos uma dose icv de GMP com efeito ansiolítico (120mM e 240mM). GMP na concentração de 240mM teve um efeito similar a administração ip previamente estabelecida (data not show).

Em seguida buscamos uma dose de AOPCP (2,5, 10, 25 e 50mM) que apresentasse características semelhantes à salina, ou seja, que não interferiam no comportamento natural dos animais, nem tão pouco na locomoção (data not show).

Com posse destes resultados verificamos o efeito da AOPCP (2,5Mm) versus GMP (240mM).

## RESULTADOS I

FIG 1.



**Labirinto em Cruz Elevada.** Efeito do GMP, AOPCP e AOPCP +GMP na % de tempo no braço aberto (A); % de entrada nos braços abertos (B) e o número de transições totais (C). Os resultados foram analisados pelo método ANOVA de duas vias,  $n = 15$  por grupo, #  $P < 0.05$  comparado com salina.

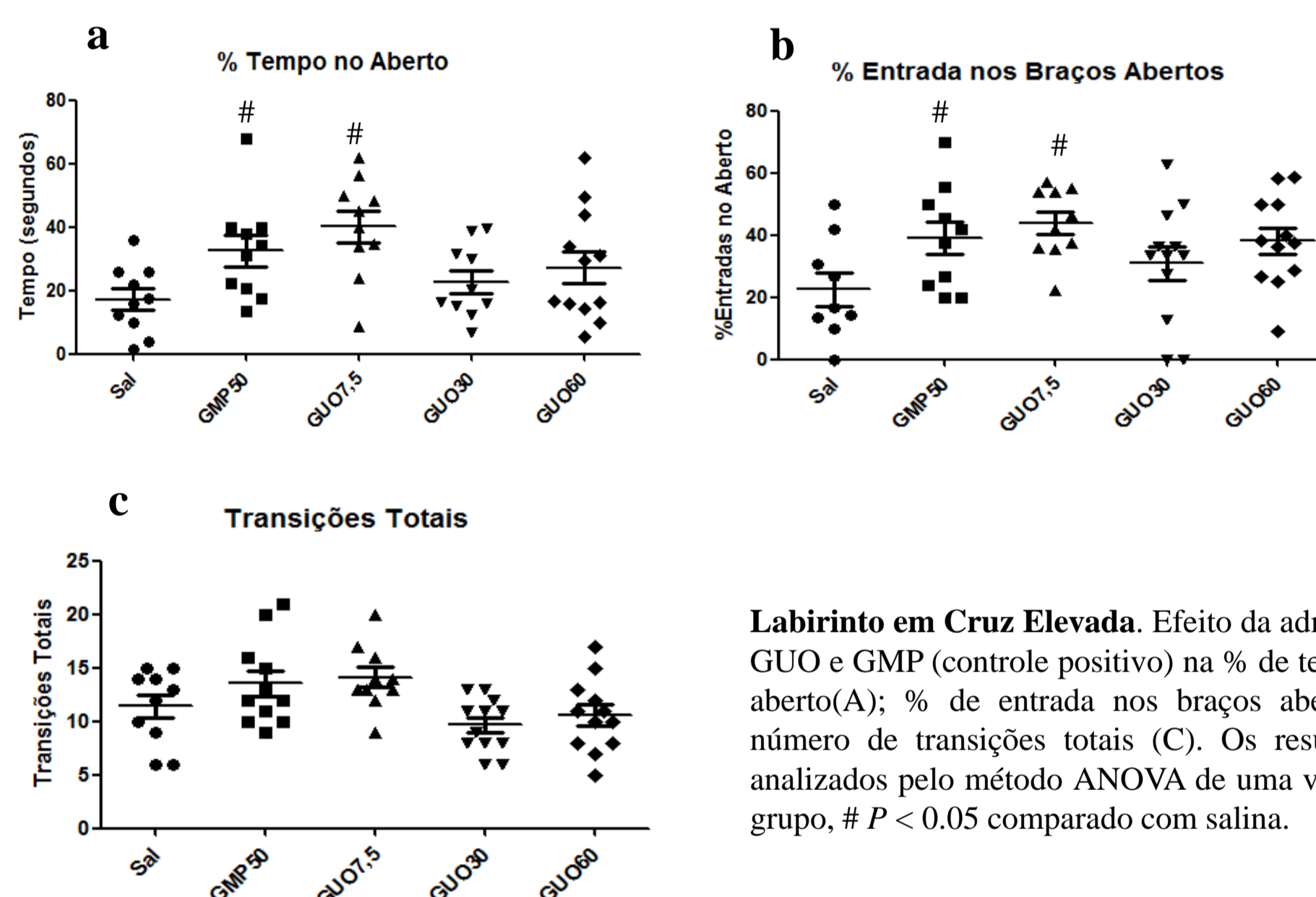
## Material e Métodos: Parte II - Complementar

Diante da ineficiência da metodologia aplicada na verificação se o possível efeito do GMP se dá pela sua conversão a GUO. Através de um outro protocolo buscamos avaliar se a administração de GUO teria efeito similar a de GMP.



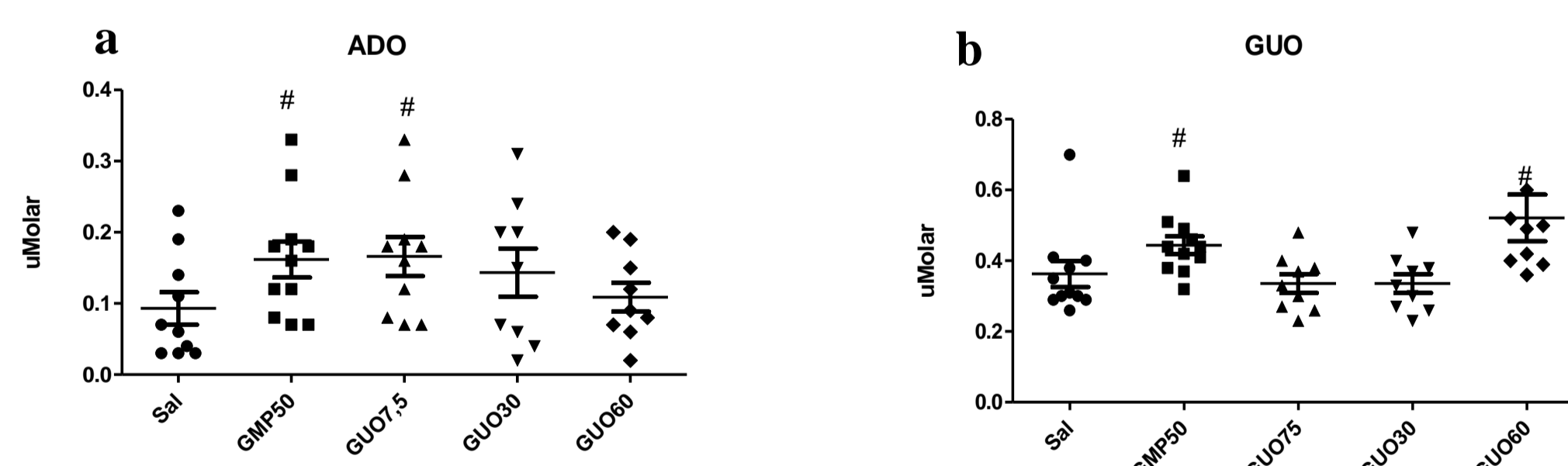
## RESULTADOS II

FIG 2.



**Labirinto em Cruz Elevada.** Efeito da administração de GUO e GMP (controle positivo) na % de tempo no braço aberto(A); % de entrada nos braços abertos(B) e o número de transições totais (C). Os resultados foram analisados pelo método ANOVA de uma via,  $n = 15$  por grupo, #  $P < 0.05$  comparado com salina.

FIG 3.



**HPLC.** Efeito da administração de GUO e de GMP (controle positivo) na concentração de purinas no líquor. Demais purinas não tiveram diferença significativa. Os resultados foram analisados pelo método ANOVA de uma via,  $n=10$  por grupo, #  $P < 0.05$  comparado com salina.

## Discussão:

Os animais que receberam AOPCP2,5mM/GMP240mM tiveram um deficit locomotor, o que impossibilita a investigação de parâmetros relacionados a ansiedade. Contudo, esses resultados sugerem este efeito se dá por uma excessiva elevação da concentração de GMP, ou ainda, o efeito sinérgico entre GMP e AOPCP é o responsável por interferir no desempenho dos animais no teste do LCE. Em adição, quando GUO foi administrada ip obtivemos um efeito comportamental similar ao GMP além de uma elevação na concentração de ADO no líquor. Por outro lado, não se observou uma relação direta entre a [GUO] no líquor e o efeito ansiolítico. Diante disso, inferimos que a administração de GMP e /ou GUO é capaz de modular os níveis de ADO, o que pode ter uma relação com o efeito, já que muitos estudos já caracterizaram efeito ansiolítico de agonistas adenosinérgicos, principalmente frente aos receptores A1.

Este estudo foi financiado pelo CNPq, CAPES, FAPERGS e IBN-NET.

Contato pelo email: d.comassetto@gmail.com