



EFEITOS DA NANDROLONA E DA CEFTRIAXONA NA HOMEOSTASIA GLUTAMATÉRGICA E NO COMPORTAMENTO AGRESSIVO

Mônia Sartor, Luis Valmor Cruz Portela

Laboratório de Neurotrauma, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS

Introdução

O Decanoato de Nandrolona (ND) é um exemplo de esteróides anabólicos androgênicos (EAA). Eles são amplamente utilizados para melhorar o rendimento esportivo e para fins estéticos. Sabe-se que o uso exacerbado está relacionado com o aumento do comportamento agressivo por elevação dos níveis de glutamato na sinapse, causando hiperexcitabilidade mediada pelo receptor *N-metil-d-aspartato* (NMDAr).

O GLT-1 é um transportador de aminoácidos excitatórios, encontrado em astrócitos, responsável pela remoção de 90% do glutamato da fenda sináptica. Portanto atua controlando a hiperexcitabilidade glutamatérgica. O antibiótico ceftriaxona (CEF) promove o aumento da expressão de GLT-1, contribuindo para a redução de glutamato na fenda, podendo antagonizar os mecanismos neuronais associados a agressividade.

Investigamos se o aumento de GLT-1 pela CEF diminui a atividade do NMDAr e o comportamento agressivo induzido por ND.

Materiais e Métodos

Animais: camundongos CF1, machos e adultos – CEUA: 29702.

Grupos: Veículo (VEH); nandrolona (ND); ceftriaxona (CEF); nandrolona/ceftriaxona (ND/CEF).

Tratamentos (fig. 1): nandrolona – 15mg/Kg via subcutânea.

ceftriaxona – 200 mg/Kg via intraperitoneal.

Testes comportamentais:

- Campo aberto (CA): avaliação da atividade locomotora.
- Teste intruso/residente (IT): avaliação do comportamento agressivo.

Análises bioquímicas:

- Coleta de líquido: quantificação dos níveis de glutamato por HPLC.
- Immunoblotting: imunoquantificação de GLT-1 e subunidade fosforilada *pNR2b^{ser1232}* do NMDAr.

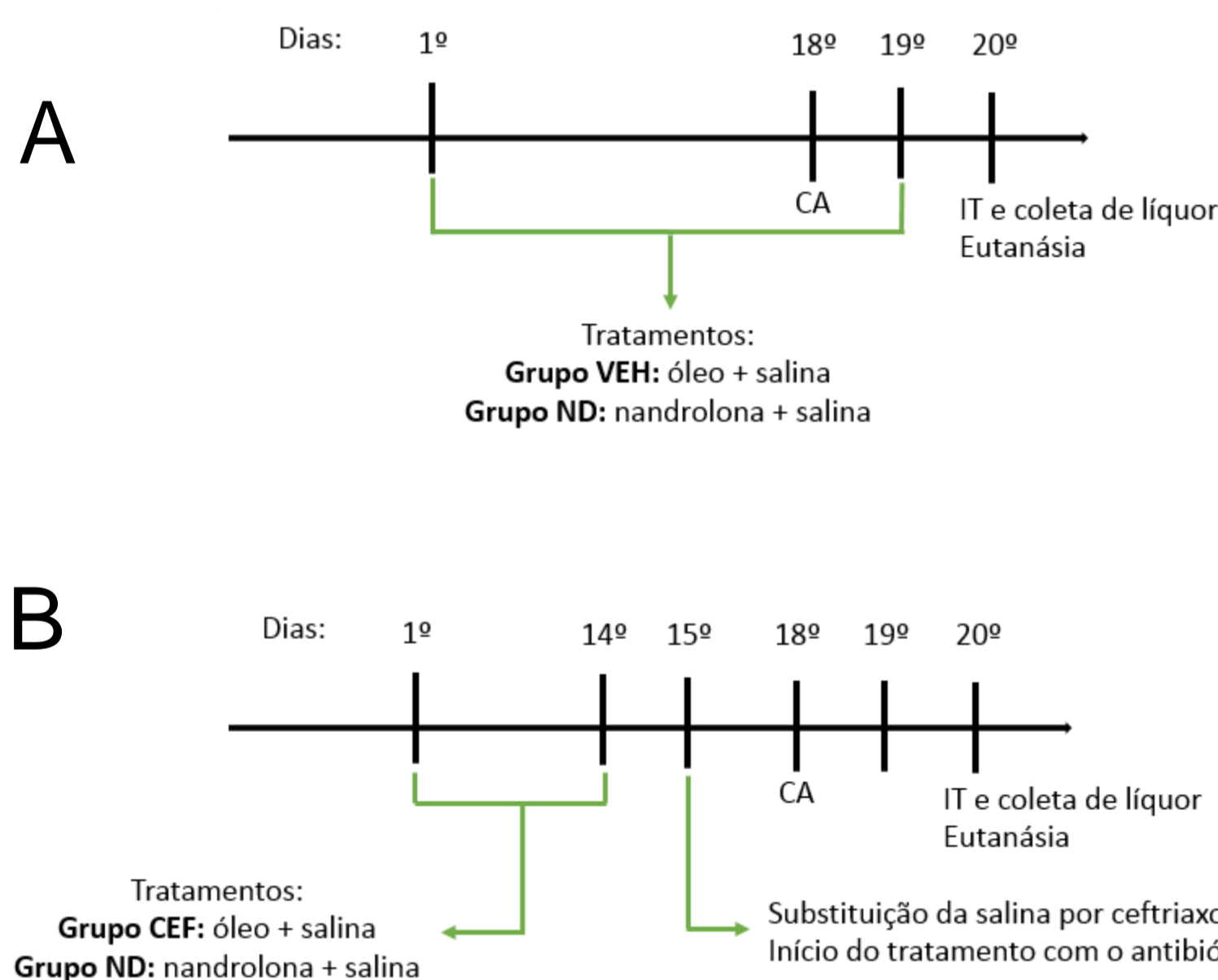


Figura 1: desenho experimental e detalhes do tratamento dos grupos VEH e ND (A) e CEF e ND (B). Os tratamentos aconteceram de forma concomitante.

Resultados

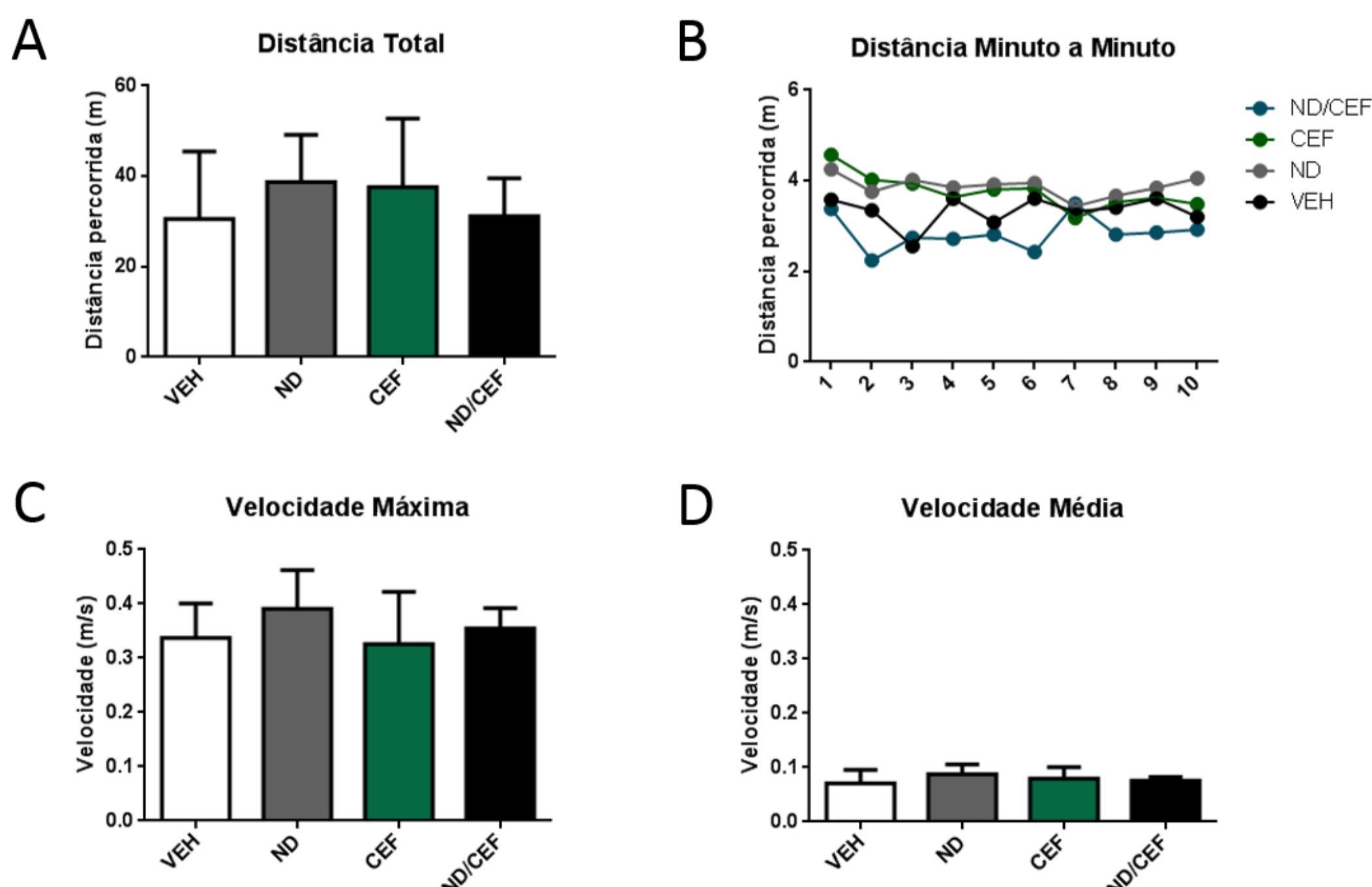


Figura 2: parâmetros avaliados no teste de campo aberto. Distância total percorrida no aparato (A), distância percorrida a cada minuto no aparato (B), velocidade máxima do animal (C) e velocidade média (D). Resultados expressos em média +/- SD, n=6/grupo.

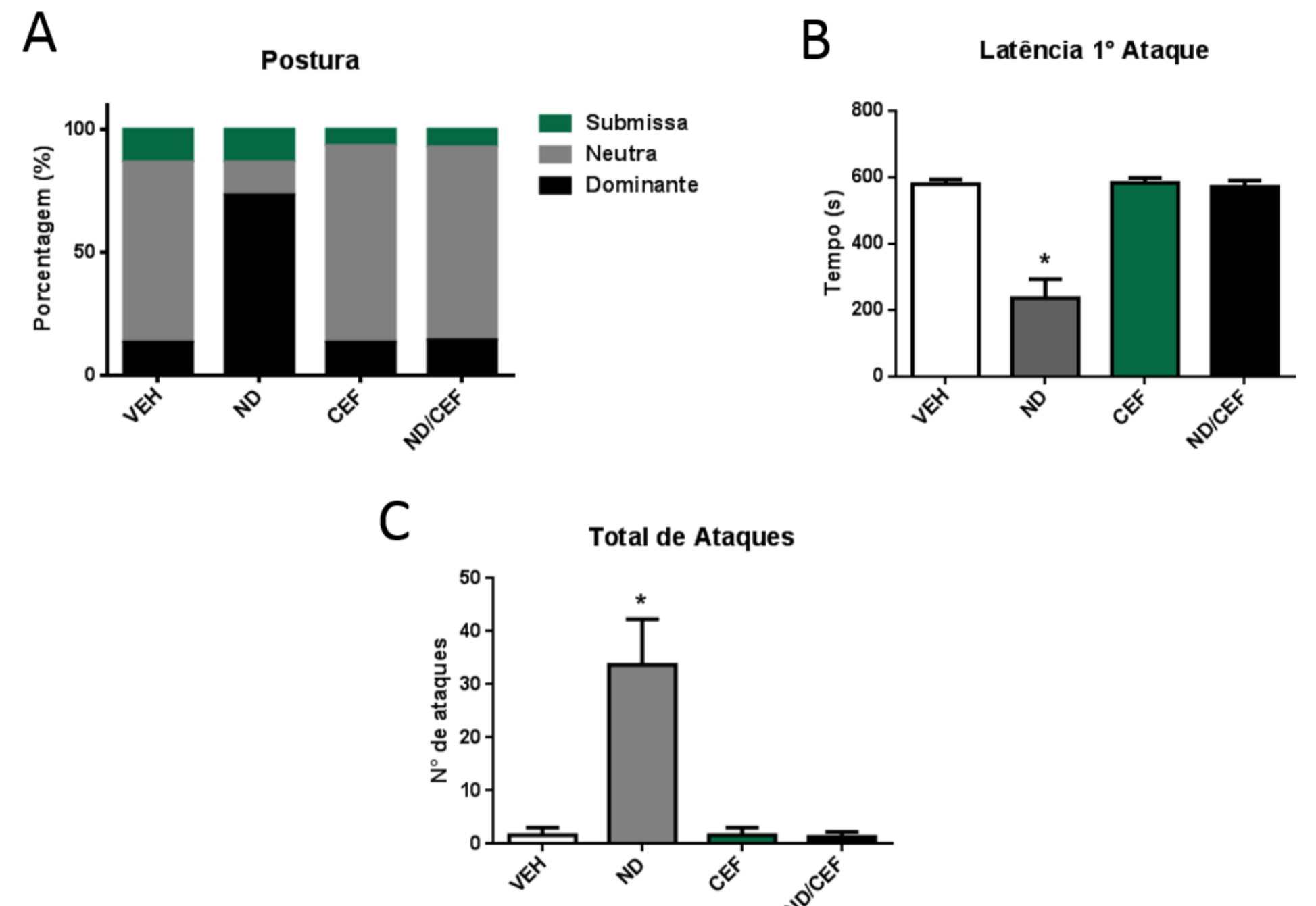


Figura 3: parâmetros avaliados no teste do intruso/residente. Postura dos animais no teste do intruso (A), latência para o primeiro ataque (B) e o número de ataques (C). 73% dos animais ND tiveram postura dominante. Há diferenças estatísticas na latência para o primeiro ataque e número de ataques ($*p < 0,05$) entre o grupo ND e os demais grupos. Resultados expressos em média +/- SD; n=12/grupo.

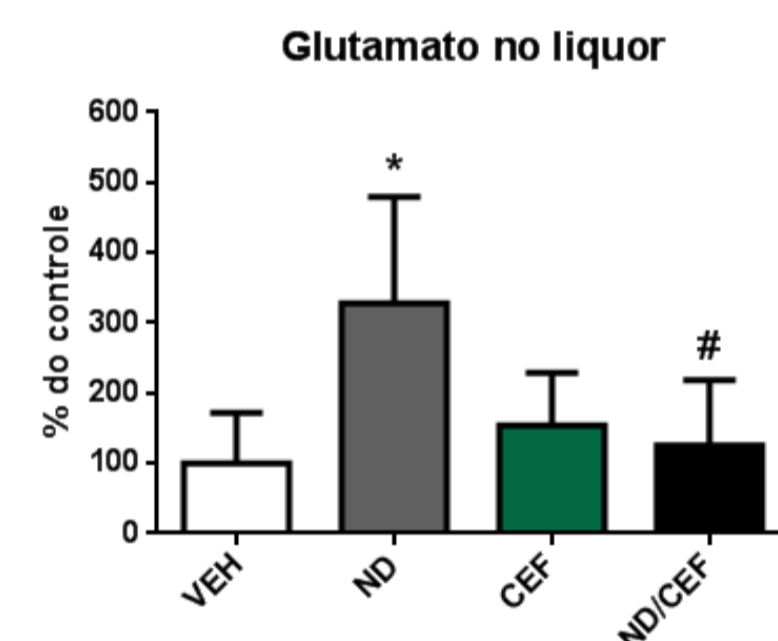


Figura 4: conteúdo de glutamato, em uM, no líquido cefalorraquidiano, expressos em percentual do controle (VEH). Há maior conteúdo de glutamato no líquido cefalorraquidiano dos animais do grupo ND ($*p < 0,05$) em relação ao VEH. Há diferenças significativas entre os grupos ND e ND/CEF ($#p < 0,05$). Resultados expressos em média +/- SD; n=5/grupo.

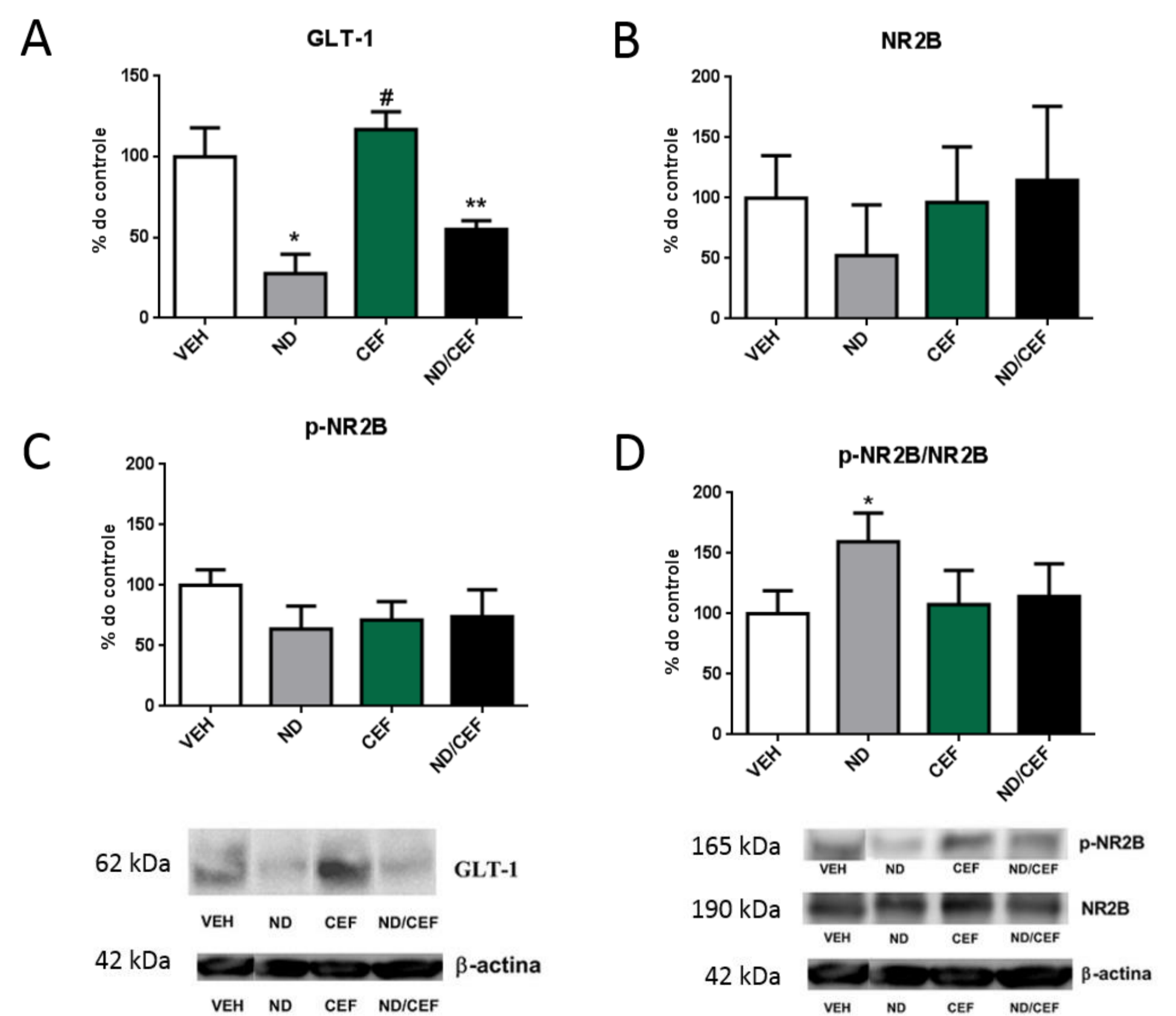


Figura 5: quantificação do imunoproteína de GLT-1 (A), NR2B (B), p-NR2B (C), e razão entre a proteína NR2B fosforilada em relação ao imunoproteína total (D), em homogeneizado de córtex. Os resultados são expressos em percentual do controle (VEH), com média +/- SD. Há diferenças na imunoproteína de GLT-1 no grupo CEF em relação ao grupo ND ($#p < 0,05$); diferenças entre VEH e os grupos ND e ND/CEF ($*p < 0,05$) e entre grupos CEF e ND/CEF ($**p < 0,005$). Há um aumento significativo da razão p-NR2B/NR2B no grupo ND em relação aos outros grupos ($p < 0,05$); n=6/grupo.

Conclusão

A interação entre o transportador GLT-1 e a subunidade *pNR2b^{ser1232}*, mediada pelos níveis de glutamato, exerce um impacto regulatório no fenótipo agressivo induzido pela nandrolona. Dessa forma, o modelo reforça a importância da homeostasia funcional da sinapse tripartite glutamatérgica no fenótipo agressivo.