



UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

Administração intracerebroventricular de inosina apresenta efeito anticonvulsivante contra crises induzidas por ácido quinolínico em camundongos, um efeito independente dos receptores benzodiazepínicos e adenosinérgicos

Vinicius Fornari Fernandes, Marcelo Ganzella, Rafael Faraco, Roberto Almeida, Diogo Onofre Souza

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde

Introdução

O Sistema Purinérgico desempenha um importante papel na neuromodulação do SNC. Vários trabalhos da literatura indicam que os níveis dos nucleosídeos adenosina (ADO), guanosina (GUO) e inosina (INO) aumentam no líquido cerebrospinal após um episódio convulsivo.

Alguns trabalhos do final da década de 70 e início da década de 80 demonstraram que a administração prévia de INO é capaz de proteger roedores de convulsões induzidas por inibidores do receptor gabaérgico. Alguns pesquisadores sugerem que este efeito é devido à capacidade da INO em se ligar aos sítios benzodiazepínicos (BZ) presentes nos receptores gabaérgicos.

Além disso, trabalhos recentes verificaram que a INO pode se ligar a receptores adenosinérgicos. Visto que o potencial anticonvulsivante da ADO é bastante conhecido, é interessante investigar se esta propriedade pode estar envolvida com o efeito anticonvulsivante da INO.

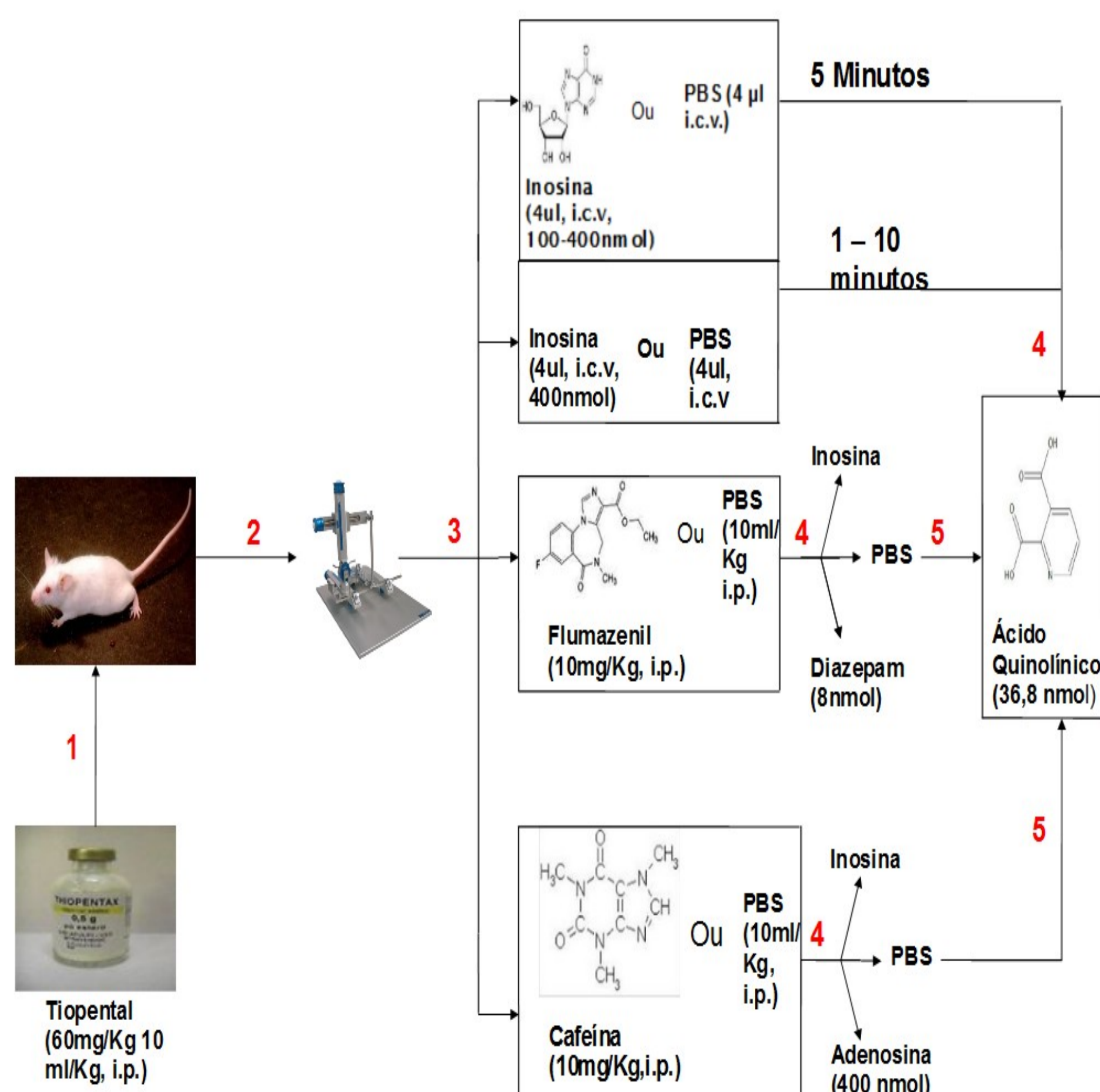
Além da inibição dos receptores gabaérgicos, a hiperativação dos receptores glutamatérgicos também está envolvida na etiologia das convulsões. Nesse sentido, a administração central de Ácido Quinolínico (AQ), agonista glutamatérgico, é uma importante ferramenta para verificar o potencial anticonvulsivo de uma nova droga.

Objetivos

O estudo teve por objetivo investigar o potencial anticonvulsivante da administração prévia de INO em um modelo de convulsão induzida por AQ em camundongos.

Também verificamos os possíveis mecanismos envolvidos no efeito anticonvulsivante observado.

Materiais e Métodos



Resultados

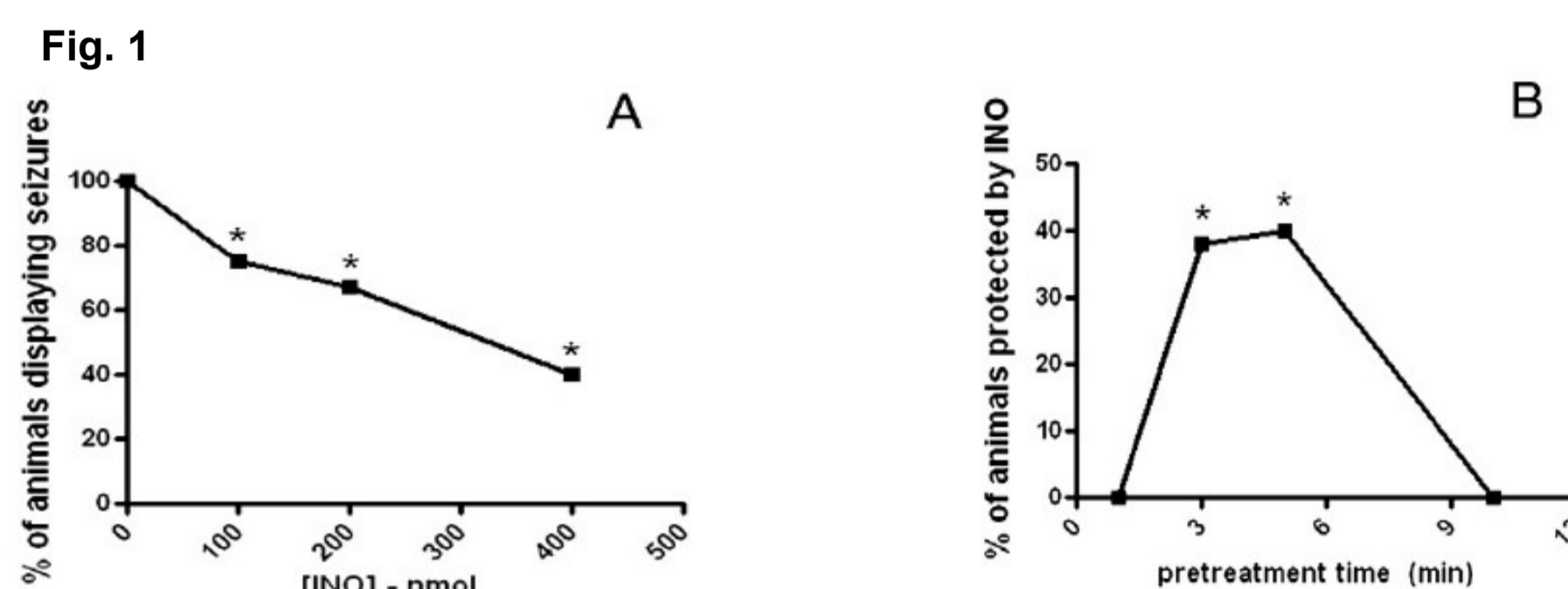


Fig 1A - Diferentes doses de INO foram aplicadas i.c.v 5 minutos antes da administração de AQ.

Fig 1B - INO (400nmol) foi administrada i.c.v em diferentes momentos antes de convulsões induzidas por AQ. N=12-15 animais por grupo. P<0,05 (teste exato de Fischer)

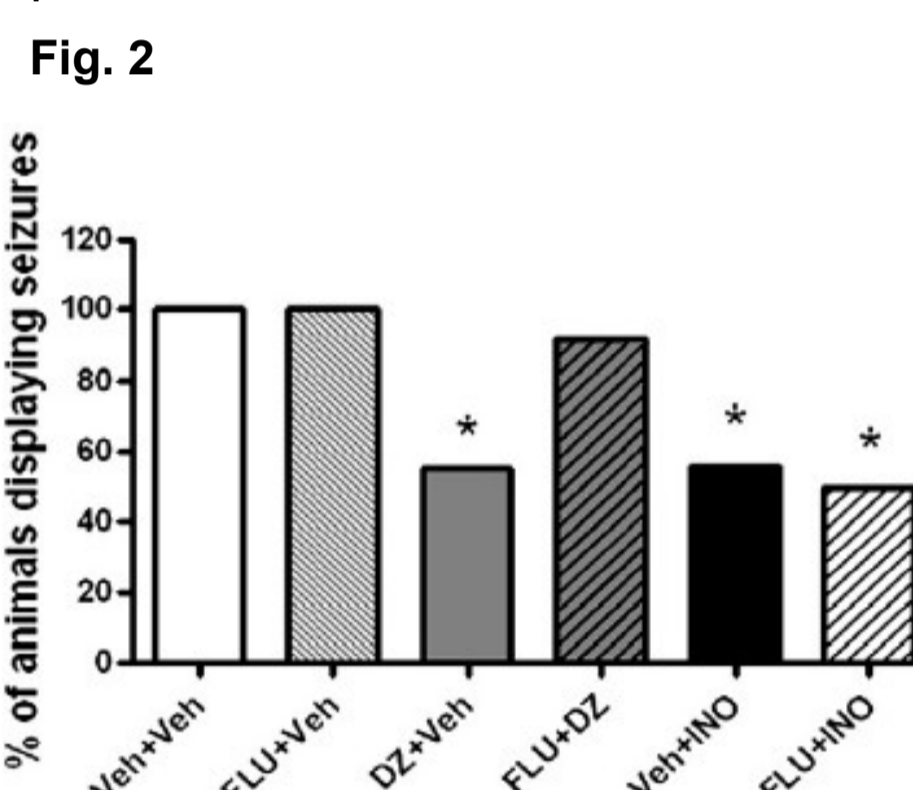


Fig 2- Efeito do Flumazenil (FLU) no potencial de ação anticonvulsivante do Diazepam (DZ) e da INO em crises induzidas por AQ. FLU ou veículo (VHE = PBS+ tween) foram injetados i.p. 15 minutos antes de INO (400 nmol) ou Diazepam (8nmol) ou veículo por administração i.c.v. Convulsões foram induzidas por infusão de AQ i.c.v 5 minutos após INO ou DZ ou veículo. N=12-15 por grupo; P<0,05

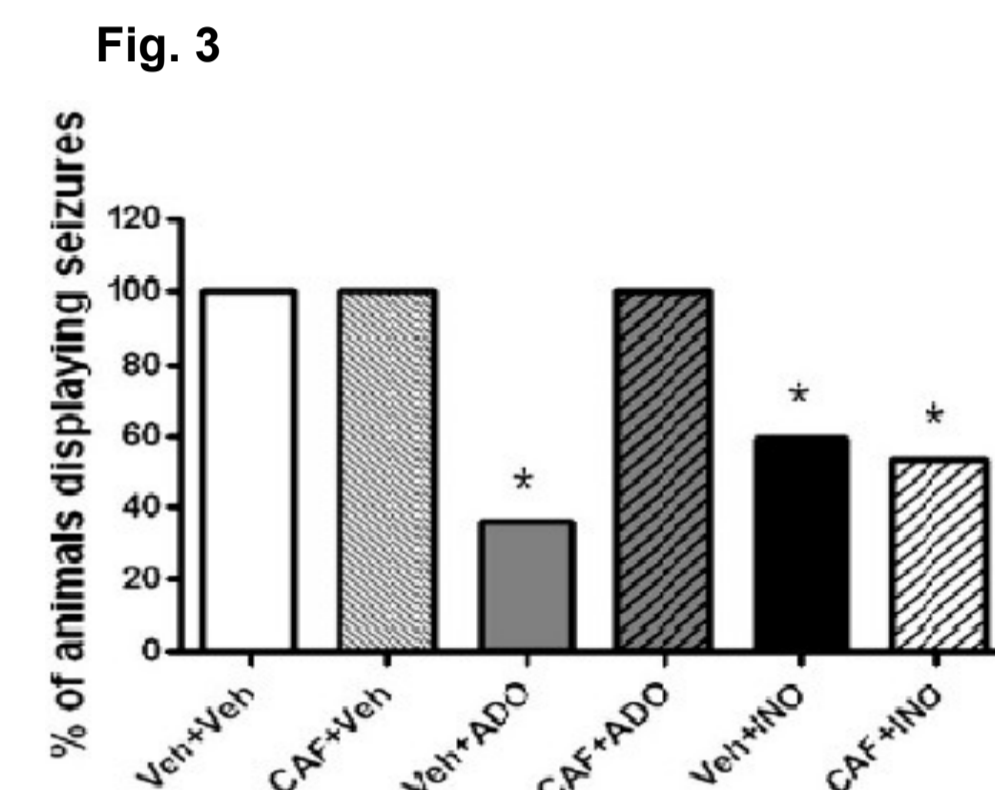


Fig 3 - Efeito da Cafeína (CAF) no potencial de ação anticonvulsivante da Adenosina (ADO) e da INO em crises induzidas por AQ. CAF ou veículo (VHE= PBS + tween) foram injetados i.p. 15 minutos antes de INO (400nmol) ou ADO (400 nmol) ou veículo por administração i.c.v. Convulsões foram induzidas por infusão de AQ i.c.v 5 minutos após INO ou ADO ou veículo. N=10-16 por grupo; P<0,05

Discussão e Conclusão

Nosso estudo claramente mostrou o efeito anticonvulsivante da INO frente a convulsões induzidas por AQ. Diferentemente dos outros trabalhos da literatura em que as crises convulsivas eram induzidas por inibidores gabaérgicos, este evidenciou o efeito anticonvulsivante da INO frente a crises induzidas pela hiperativação do sistema glutamatérgico.

O efeito anticonvulsivante da INO mostrou ser dose-dependente; ter um perfil profilático estreito (tempo de administração prévia com efeito protetor curto); e ser independente da ativação dos receptores BZ e adenosinérgicos.

Além disso, o efeito anticonvulsivante da INO foi semelhante ao da GUO, este último avaliado pelo nosso grupo em trabalhos anteriores. Visto que o efeito anticonvulsivante da GUO parece ser exercido pelo aumento da recaptação de glutamato pelos astrócitos, podemos sugerir que tal mecanismo pode também estar envolvido com o efeito anticonvulsivante da INO.

Por fim, mais estudos são necessários para melhor elucidar o papel da INO na convulsão e o seu potencial neuroprotetor contra os insultos excitatórios.

Apoio

