

VI CONGRESSO INTERNO DO INSTITUTO DE PSICOLOGIA DA USP

LIBERAÇÃO DE GABA EM ESTRIADO DE RATO E LESÃO UNILATERAL POR 6-OHDA: EM BUSCA DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA DE PARKINSON

Karen Silvia de Carvalho Homem

Contato com o autor: karensilvia.carvalho@gmail.com

Orientadora: Dra. Maria Regina Lopes Sandoval

Programa de Pós-Graduação: Neurociências e Comportamento

Nível do Trabalho: Mestrado

Introdução: A Doença de Parkinson, uma condição neurodegenerativa e progressiva, está relacionada à morte de neurônios localizados na Substância Negra pars compacta, um dos componentes dos Núcleos da Base. Quando há a morte de neurônios dopaminérgicos nigrais, esta via inibitória é perdida, levando a uma hiperatividade estimulatória do Núcleo Subtalâmico sobre o Globo Pálido Externo e Interno e aumentando também a eferência GABAérgica na via indireta (mediada por receptores dopaminérgicos D2), assim como a inibição GABAérgica da Substância Negra pars reticulata sobre o Tálamo. Este, por sua vez, diminui a atividade cortical, resultando nos sinais clássicos da doença (bradicinesia, acinesia, tremores). A terapêutica recorrente era administração de L-DOPA, mas seu uso crônico leva ao desenvolvimento de movimentos involuntários (discinesias). Tal perspectiva levou a uma terapêutica alternativa, mas muito invasiva, na qual o Núcleo Subtalâmico é lesado, fazendo com que os sinais sejam minimizados. **Objetivo:** O presente estudo avalia a liberação de GABA por tecido estriatal de rato normal e após lesão unilateral por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), um modelo importante de Parkinson, para propor novas alternativas terapêuticas. **Método:** A liberação de neurotransmissor é avaliada pela superfusão e liberação de GABA marcado previamente carregado, *in vitro*. Diversas drogas foram usadas para avaliarmos diferentes passos na liberação do transmissor. A lesão nigral é produzida por cirurgia estereotáxica e microinjeção de 6-OHDA no feixe medial do prosencéfalo (mfb). **Resultados Parciais:** Resultados obtidos em testes com soluções sem Ca^{2+} demonstraram que a liberação de GABA segue o modelo de exocitose vesicular. Quando o inibidor de calmodulina, W7, reduziu fortemente a liberação, isto indicou que Ca^{2+} é de fato fundamental para este processo. De acordo com a literatura, agonistas de D1R e antagonistas de D2R aumentam a liberação de GABA enquanto que antagonistas de D1R e agonistas de D2R a diminuem. Bromocriptina, um agonista de D2R, na concentração de 100 μ M, fez com que a liberação de GABA caísse 21%; quando 100 μ M do antagonista de D1R, SCH23390, foram usados a liberação foi reduzida em 58%. Entretanto, SKF38393, agonista de D1 e Spiperona,

antagonista de D2, tiveram resultados inesperados: SKF38393 não teve efeito sobre a liberação e Spiperona a inibiu substancialmente (64%). Estes efeitos ainda estão sob investigação. Experimentos com NMDA (agonista de receptor de Glutamato) mostraram que, ao contrário do que ocorre com Acetilcolina e Dopamina, não há mudanças na liberação de GABA, enquanto que 100 μ M de ácido kaínico – outro agonista de Glutamato – a reduziu em 43%. **Conclusões Parciais:** Nossos resultados estão, em parte, de acordo com estudos já publicados, mas os inesperados estão sendo mais investigados. Ainda não é possível tirar conclusões definitivas, pois os experimentos com os animais lesados por 6-OHDA estão em andamento.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, GABA, neurotransmissores, perfusão, neuropsicofarmacologia

Agência Financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Trabalho apresentado no *V Simpósio de Neurociências da UFMG*, Belo Horizonte, MG, 22 a 24 de setembro de 2011 e na *XIII Reunião Científica Anual do Instituto Butantan*, São Paulo, SP, 29 de novembro a 2 de dezembro de 2011.