

SHEILA INSFRAN DA SILVA

**INTERAÇÃO ENTRE ADENOSINA, DOPAMINA E ÓXIDO NÍTRICO
NOS NÚCLEOS BASAIS: ANÁLISE DO COMPORTAMENTO MOTOR
EM UM MODELO ANIMAL DA DOENÇA DE PARKINSON**

**CAMPO GRANDE – MS
2010**

SHEILA INSFRAN DA SILVA

**INTERAÇÃO ENTRE ADENOSINA, DOPAMINA E ÓXIDO NÍTRICO
NOS NÚCLEOS BASAIS: ANÁLISE DO COMPORTAMENTO MOTOR
EM UM MODELO ANIMAL DA DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza

CAMPO GRANDE – MS
2010

FOLHA DE APROVAÇÃO

SHEILA INSFRAN DA SILVA

**INTERAÇÃO ENTRE ADENOSINA, DOPAMINA E ÓXIDO NÍTRICO
NOS NÚCLEOS BASAIS: ANÁLISE DO COMPORTAMENTO MOTOR
EM UM MODELO ANIMAL DA DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Resultado: _____

Campo Grande (MS), _____, _____, 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Gilberto Gonçalo e Lutila Poracy pelo amor, carinho e ensinamentos que sempre me dedicam.

Aos meus irmãos Gibson e Shirley, que sempre me incentivam com suas ações, palavras e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof Dr Albert Schiaveto de Souza, por dividir seu conhecimento científico com dedicação e atenção e pela compreensão nos momentos em que meus pés tropeçaram. Meu respeito e gratidão, sempre.

Ao Programa de Pós-graduação Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, por meio de professores e funcionários, que tornaram a jornada menos árida, e contribuíram para que os objetivos fossem alcançados.

A Msc Karla Toledo Cândido Mueller, pela contribuição, apoio, incentivo e amizade presentes ao longo desta caminhada.

As alunas do projeto de iniciação científica, Adielma de Souza Hawerth e Marianne Monteiro Meirelles, pela valiosa contribuição na realização deste trabalho.

Aos inúmeros colaboradores que ajudaram na construção e concretização deste projeto.

Aos meus familiares e amigos pelas palavras de encorajamento.

Ao meu marido Dilson Estevão, pelo companheirismo, apoio e amor que tem dedicado nestes anos.

“OS DEGRAUS
Não desças os degraus do sonho
Para não despertar os monstros.
Não subas aos sótãos - onde
Os deuses, por trás das suas máscaras,
Ocultam o próprio enigma.
Não desças, não subas, fica.
O mistério está é na tua vida!
E é um sonho louco este nosso mundo...”

Mário Quintana

RESUMO

Introdução: A dopamina, a adenosina e o óxido nítrico (NO) desempenham um papel importante na função dos núcleos da base do encéfalo, todavia, a interação entre estes, na modulação do comportamento motor ainda permanece pouco esclarecida. **Objetivos:** Avaliar a interação entre a adenosina, dopamina e óxido nítrico nos núcleos basais, por meio da avaliação do comportamento motor, em um modelo animal da doença de Parkinson. **Material e Métodos:** Animais e grupos experimentais de Camundongos Suíços (n=272), machos, pesando entre 20 e 30g. Experimento I: Os animais receberam injeção intra peritoneal (i.p.) de salina ou cafeína, seguida pela aplicação i.p. salina ou L-Arginina, haloperidol, L-NOARG ou L-NAME após 30 minutos, perfazendo um total de 5 grupos experimentais. Experimento II: Os animais receberam injeção (i.p.) com salina ou NECA (5', N-Etilcarboxamidoadenosina), seguida pela aplicação i.p. de salina ou L-Arginina, ou haloperidol ou L-NOARG ou L-NAME após 30 minutos, perfazendo um total de 5 grupos experimentais. Após os intervalos de tempo 30, 60 e 90 minutos subsequentes a aplicação das drogas, os animais foram submetidos à avaliação funcional no teste de catalepsia e campo aberto. **Análise estatística:** Os resultados foram analisados pelo software SigmaStat para Windows na versão 2.0. As médias dos fatores tratamento e tempo foram comparadas por ANOVA de duas vias de medidas repetitivas. A comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis tempo de catalepsia, quadrantes percorridos e erguimentos, foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Duncan. A comparação entre os momentos de análise, em relação ao tempo de catalepsia, foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via de medidas repetitivas, seguido pelo pós-teste de Duncan. Em todos os testes realizados foi considerado um nível de significância de 5%. **Resultados:** O antagonismo de receptores de dopamina, com haloperidol, e a inibição da sintase do óxido nítrico (NOS), com L-NOARG, causaram catalepsia e hipolocomoção nos animais, sendo estas alterações do comportamento motor, parcialmente revertidas pela cafeína, um antagonista não seletivo de receptores de adenosina. O agonista de receptores de adenosina NECA levou a efeitos motores inversos àqueles observados pela aplicação de cafeína, causando por si só, catalepsia e hipolocomoção nos animais. Além disso, NECA potencializou a ação do haloperidol e do L-NOARG. **Conclusão:** A modulação do comportamento motor é influenciada pela ação e interação de diversos neurotransmissores e que esta vai além da ação da dopamina, nos núcleos da base do encéfalo. As observações deste estudo corroboram com a hipótese da ação inibitória da adenosina sobre receptores D2 de dopamina e sugere uma estreita interação entre dopamina, óxido nítrico e adenosina, nos núcleos da base do encéfalo.

Palavras-chave: adenosina, dopamina, óxido nítrico, doença de Parkinson, núcleos da base

ABSTRACT

Introduction: Dopamine, adenosine and nitric oxide (NO) perform an important role in the brain's basal nuclei function. However, the interaction between these, in the motor behavior modulation still not well clarified. **Aims:** Evaluate the interaction between the dopamine, adenosine and nitric oxide in the basal nuclei, through the evaluation of the motor behavior, in an animal model of Parkinson disease. **Material and Methods:** Animals and experimental groups of Swiss mice (n=272), male, weighting between 20 and 30 gr. Experiment I: The animals received an intraperitoneal injection (i.p.) of saline or caffeine, followed by the (i.p.) injection of saline or L-Arginina, haloperidol, L-NOARG or L-NAME after 30 minutes, coming to a total of 5 experimental groups. Experiment II: The animals received an (i.p.) injection of saline or NECA (5', N-Etilcarboxamidoadenosine), followed by an (i.p.) injection of saline or L-Arginina, or haloperidol or L-NOARG or L-NAME after 30 minutes, coming to a total of 5 experimental groups. After breaks of 30, 60 and 90 minutes subsequent the drugs application, the animals were submitted to a functional evaluation in the catalepsy test and open field test. **Statistical Analysis:** The obtained results were analyzed by the SigmaStat software for Windows, version 2.0. The averages of treatment and time factors were compared by Two Way Repeated Measures ANOVA test. The comparison between the experimental groups, related to catalepsy time variables, the walked quadrant and raising, were done through an One Way Repeated Measures ANOVA test followed by Duncan post test. The comparison of the analysis moments, related to the catalepsy time was done through the One Way Repeated Measures test followed by the Duncan post test. In all these tests was considered a significant level of 5%. **Results:** The antagonism of the dopamine receptors, with haloperidol, and the inhibition of the nitric oxide synthase, with L-NOARG, caused catalepsy and hipolocomotion in the animals, and these motor behavior were partly reverted by caffeine, which is a non selective adenosine receptor. The agonist of adenosine receptors NECA took the inverse motor effects to those observed by the caffeine application, causing catalepsy and hipolocomotion in the animals. Besides that, NECA potentiated the action of haloperidol and L-NOARG. **Conclusion:** The modulation of the motor behavior is influenced by the action and interaction of many neurotransmitters and it goes further the dopamine action, in the brain's basis nucleus. The observations of this study corroborates with the hypothesis of an inhibition action of the adenosine upon the D2 receptors of dopamine and suggest an close interaction between dopamine, nitric oxide and adenosine and brain's basis nucleus.

Key words: adenosine, dopamine, nitric oxide, Parkinson, basis nucleus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação dos núcleos da base (via direta e via indireta).	15
Figura 2 -	Teste de Catalepsia na barra	29
Figura 3 -	Teste do Campo Aberto	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultados referentes ao tempo de permanência dos camundongos em catalepsia e, campo aberto quanto à locomoção em exploração horizontal e vertical, apresentados em valor médio $\pm$ erro padrão, observados em cada um dos grupos experimentais com administração de cafeína e de drogas antagonistas de dopamina e NOS.	32
Tabela 2 -	Resultados referentes ao tempo de permanência dos camundongos em catalepsia e, campo aberto quanto à locomoção em exploração horizontal e vertical, apresentados em valor médio $\pm$ erro padrão, observados em cada um dos grupos experimentais com administração de NECA e de drogas antagonistas de dopamina e NOS..	40

LISTA DE ABREVIATURAS

caf	Cafeína
CCPA	2-cloro-N6-ciclopentiladenosina
Cpu	Caudado-putámen
DA	Dopamina
EH	Exploração Horizontal
EV	Exploração Vertical
haldol	Haloperidol
i.p.	injeção intraperitoneal
L-ARG	L-Arginina
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyphenylalanine
L-NAME	N ^G -nitro-L-arginine methyl Ester
L-NOARG	N ^G -nitro-L-arginine
NECA	5',N-Ethylcarboxamidoadenosine
7-NI	7' Nitroindazole
NMDA	N-metil D-Aspartato
NO	Óxido Nítrico
NOS	Sintase de Óxido Nítrico
sal	Salina
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetro
g	Grama
kg	Quilograma
mg	Miligrama
n	Tamanho da amostra
%	Percentual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO LITERATURA	17
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo Geral	23
3.2 Objetivos Específicos	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 Material	24
4.1.1 Animais	24
4.1.2 Drogas	24
4.1.3 Experimentos e grupos experimentais	24
4.2 Métodos	29
4.2.1 Avaliação funcional dos animais	29
4.3 Análise Estatística	31
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	55
REFERENCIAS	56

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.