



Autora: Luana Strapazzon

Orientador: Luis Valmor Cruz Portela

ICBS, Departamento de Bioquímica, UFRGS - Porto Alegre/RS.

vitortorrez@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Memantina (MN) é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR), o qual é usado clinicamente para tratamento de casos de Alzheimer moderados a severos. Estudos recentes demonstram que, quando administrada a pacientes com depressão, ansiedade ou transtorno obsessivo compulsivo, os sintomas tendem a diminuir. Porém, um estudo demonstrou que a administração crônica de antagonistas do NMDAR em camundongos saudáveis teve um resultado ansiogênico. Recentemente, muito tem se estudado sobre a relação da disfunção da sinapse tripartida glutamatérgica com fenótipos de ansiedade. A modulação da atividade de NMDAR pode ser feita por canais GLAST e GLT-1 em astrócitos, mas pouco se sabe sobre a relação destes com o surgimento de comportamentos ansiogênicos.

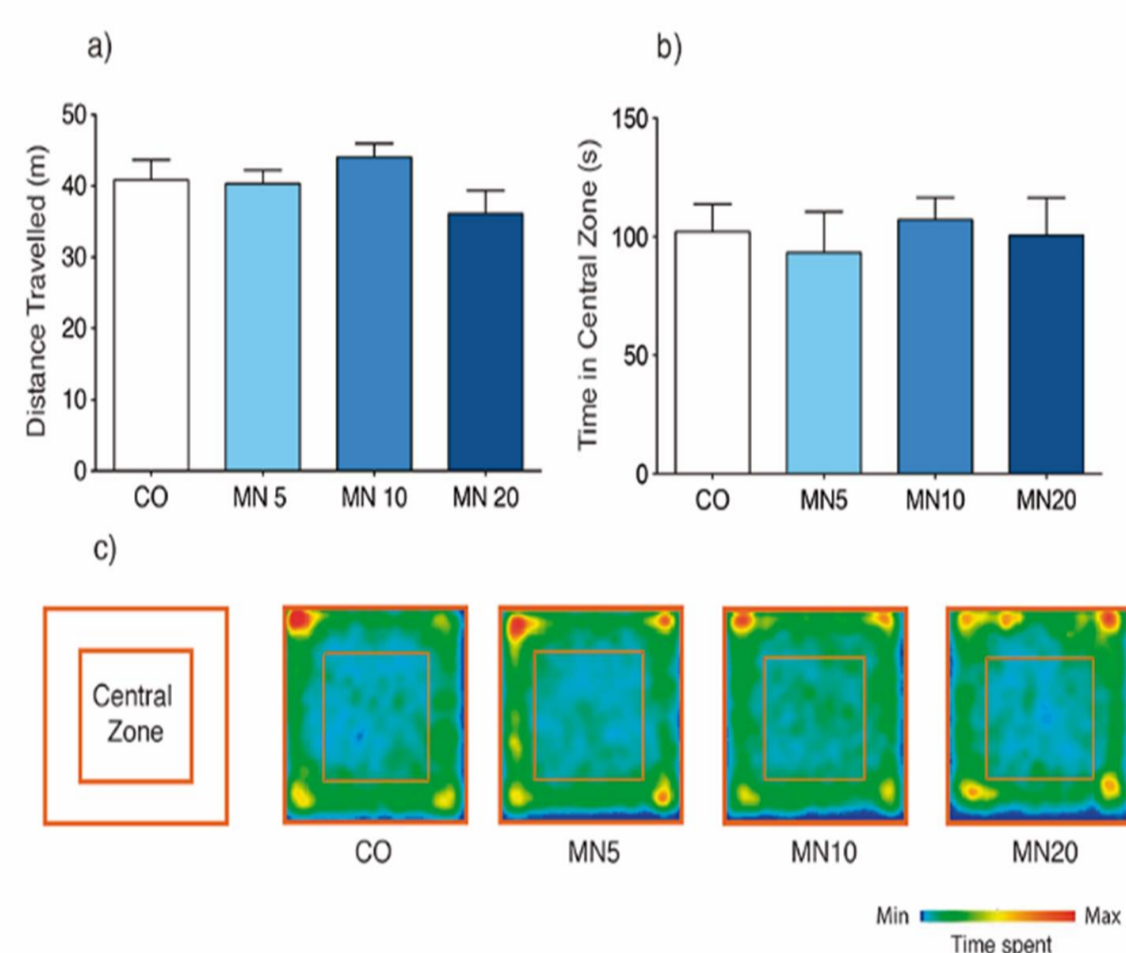
## OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi investigar os efeitos da administração oral crônica de memantina (MN) em comportamentos relacionados aos transtornos de ansiedade e sua relação com o transporte astrocitário de glutamato em camundongos CF-1 adultos.

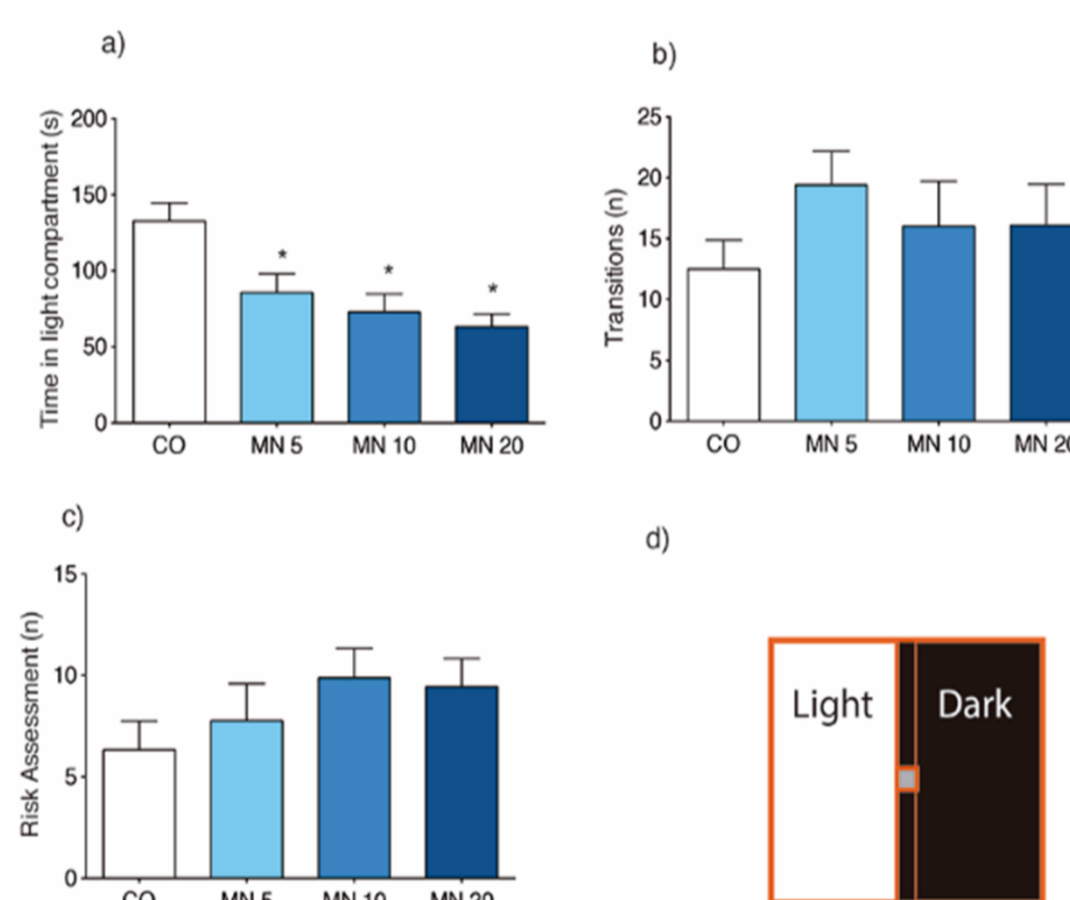
## MATERIAIS E MÉTODOS

Camundongos CF-1 machos adultos e saudáveis (n=40) foram divididos em quatro grupos: controle (CO), MN 5, MN 10 e MN 20 mg/kg. Os animais receberam suas respectivas doses por gavagem oral diária durante 24 dias. Para analisar alterações no comportamento, utilizamos o teste de Campo Aberto (atividade locomotora e exploratória), a Caixa de Claro-Escuro (CCE) e o Labirinto em Cruz Elevado (LCE) (ambos para avaliação de comportamento ansioso). Para avaliações neuroquímicas, medimos os níveis de glutamato e o imunocônteuo de GLAST e GLT1 em hipocampo e córtex frontoparietal.

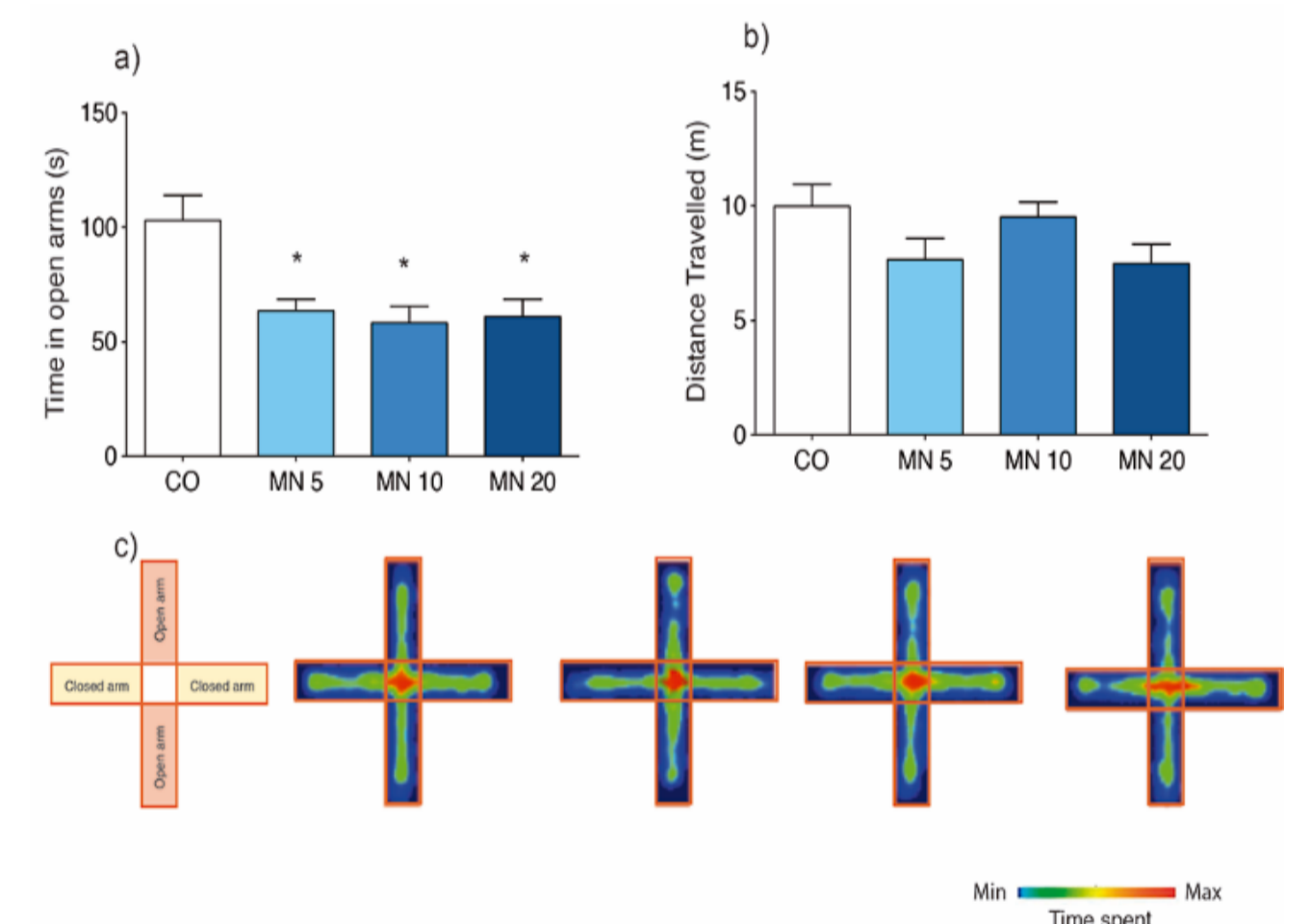
## RESULTADOS



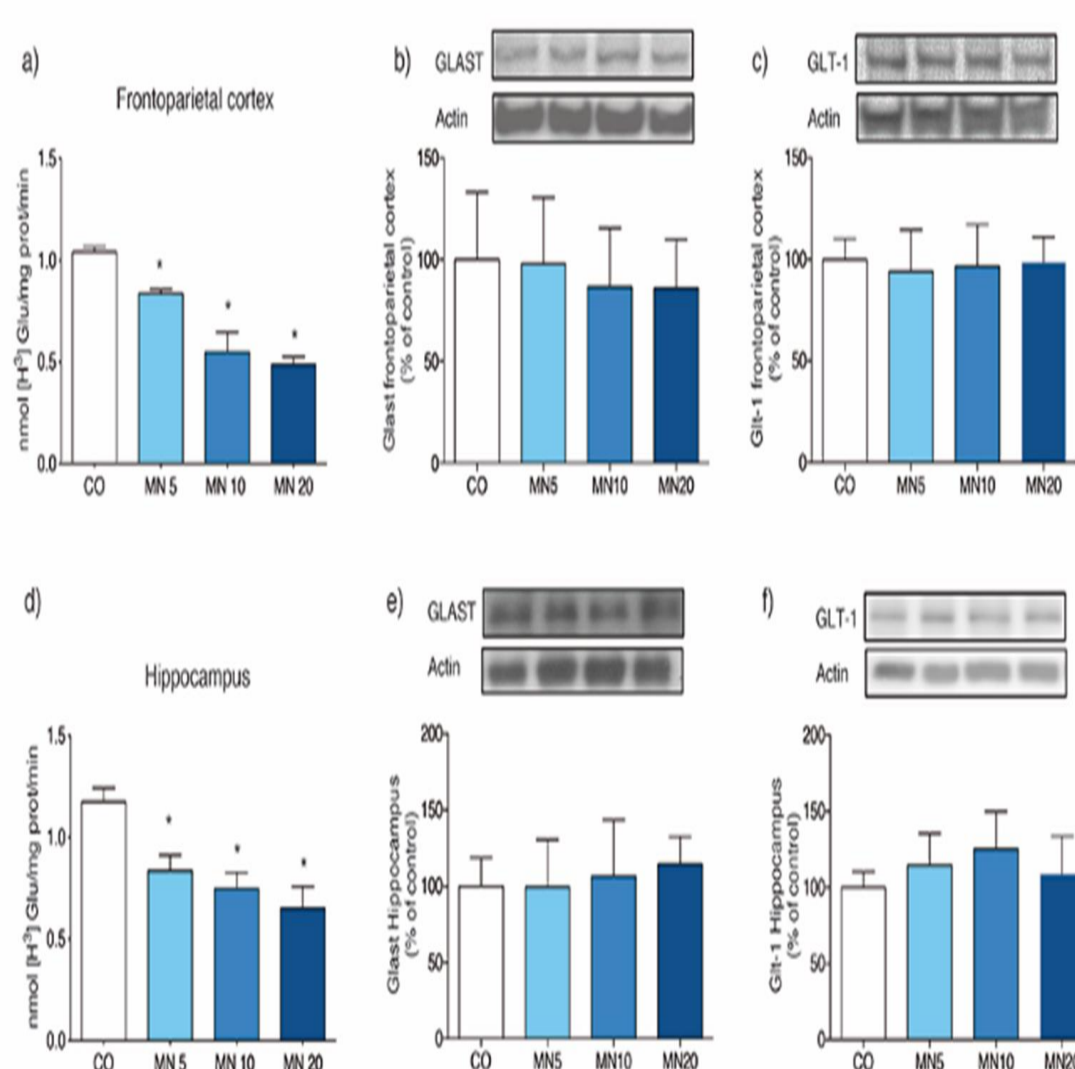
**Fig.1: Campo Aberto:** Administração de memantina não causou mudanças significativas na distância percorrida ( $p=0.1967$ ), nem no tempo gasto na zona central ( $p=0.9162$ )



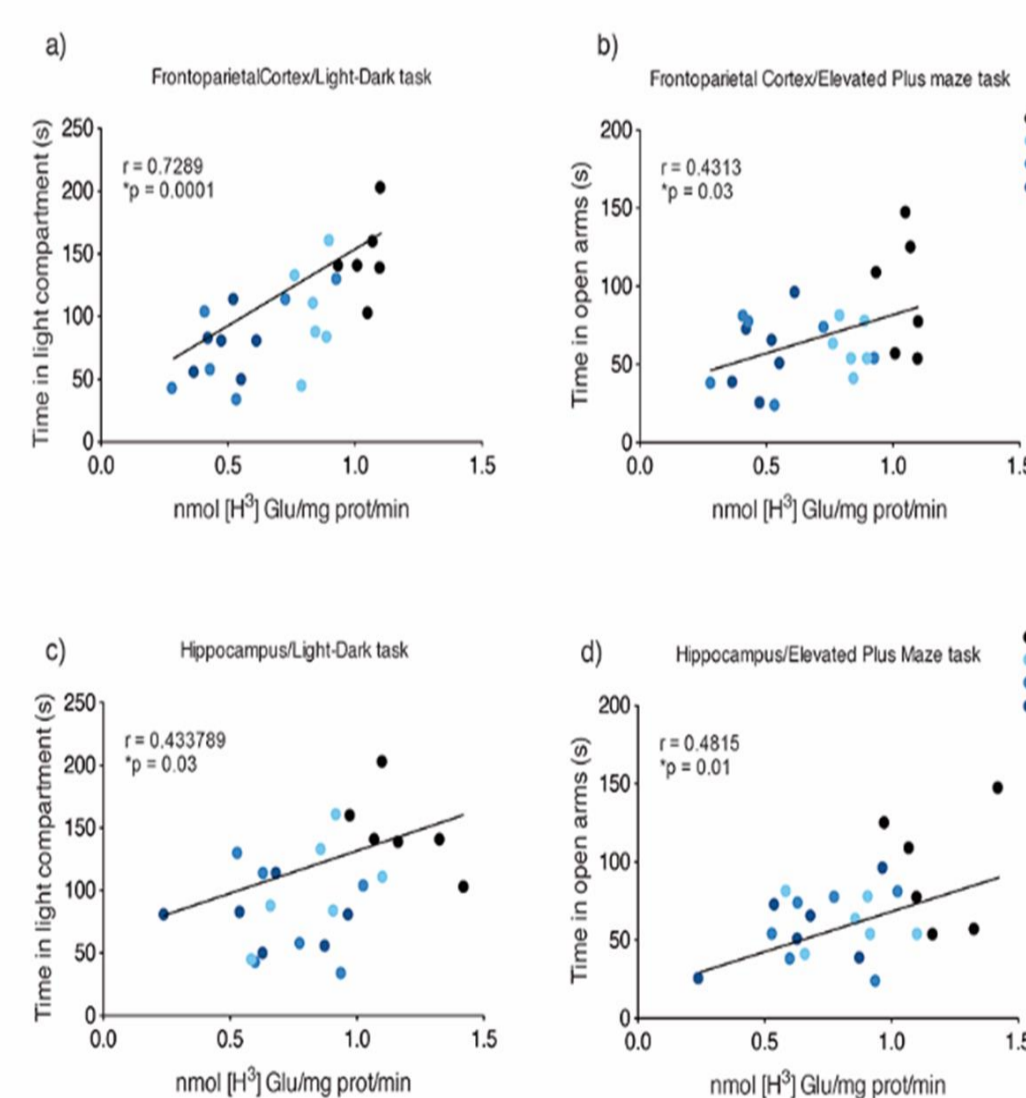
**Fig.2: Caixa claro-escuro:** Todas as doses de memantina que foram testadas reduziram significativamente o tempo gasto na luz (MN5:  $p = 0.03$ , MN10:  $p = 0.002$ , MN20:  $p = 0.01$ ). No entanto, transições entre claro e escuro não foram relacionadas à administração de memantina ( $p = 0.4884$ .)



**Fig.3: Labirinto em cruz:** Memantina reduziu o tempo gasto de braços abertos quando comparado com o grupo controle (MN5:  $p=0.007$ ; MN10:  $p=0.002$ ; e MN20:  $p=0.004$ ), mas não alterou a distância total percorrida.



**Fig 4:** Memantina diminuiu significativamente a captação de glutamato em fatias de córtex frontoparietal (MN5:  $p=0.026$ ; MN10:  $p<0.001$ ; and MN20:  $p<0.001$ ) e hipocampo (MN5:  $p=0.015$ ; MN10:  $p<0.001$ ; and MN20:  $p<0.001$ ), mas não alterou o imunocônteuo de GLT-1 em córtex frontoparietal ( $p=0.1167$ ) nem em hipocampo ( $p=0.9272$ ).



**Fig.5:** Houve correlações positivas entre o tempo gasto no compartimento da luz no teste da CCE e a captação de glutamato no córtex frontoparietal ( $p<0.0001$ ,  $R=0.7289$ ) e no hipocampo ( $p=0.03$ ,  $R=0.4337$ ). O tempo gasto de braços abertos no teste LCE foi correlacionado com a captação de glutamato no córtex frontoparietal ( $p=0.03$ ,  $R=0.4313$ ) e no hipocampo ( $p=0.01$ ,  $R=0.4815$ )

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Podemos observar que a MN induziu fenótipo ansioso nos dois testes comportamentais e reduziu a captação de glutamato no córtex e no hipocampo sem alterar o imunocônteuo de GLT1 e GLAST. Os resultados mostraram que o antagonismo de longa duração do NMDAR induz comportamentos ansiosos, os quais podem ser associados à redução da captação, nas duas áreas analisadas, de glutamato, a qual não é dependente da expressão de GLT-1 e GLAST. Isso vincula hipofunção de NMDAR e de captação glutamatérgica com a patofisiologia de transtornos de ansiedade.