Papel do sistema adenosinérgico em um modelo de lesão dopaminérgica induzido por paraquat em Zebrafish (*Danio rerio*)

Gabriela Madalena de Melo, Carla Denise Bonan (orientador)

[1]*Laboratório de Neuroquímica e Psicofarmacologia, Faculdade de Biociências, PUCRS*

Resumo

A exposição prolongada a pesticidas, como o paraquat (Pq), está associada ao aumento do risco de desenvolver a Doença de Parkinson (DP), devido à degeneração de neurônios dopaminérgicos. Esta degeneração está associada ao desenvolvimento dos sintomas motores característicos da DP e sintomas não motores, pois esta patologia afeta múltiplos sistemas neuronais. Entre eles, destaca-se o sistema purinérgico, que tem forte correlação com a funcionalidade do sistema dopaminérgico. Nosso grupo já demonstrou que o tratamento crônico com injeções intraperitoneais de Pq nas doses de 10 e 20 mg/kg em zebrafish prejudica parâmetros locomotores e modula o sistema purinérgico, por meio do aumento da atividade da ecto-5´-nucleotidase na dose de 20 mg/kg. A ecto-5'-nucleotidase é a enzima responsável pela produção extracelular de adenosina, um neuromodulador que ativa os receptores A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3 e que possuem uma interação cruzada com receptores dopaminérgicos. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a atividade da Adenosina Desaminase (ADA), cuja função é degradar a adenosina em inosina, em membrana e fração solúvel de encéfalos de zebrafish, bem como avaliar a expressão gênica de ADA e CD73. Além disso, avaliamos a interação social (IS) e a memória em peixes submetidos ao tratamento crônico com Pq. Os peixes receberam a administração do Pq via i.p. (6 injeções com intervalos de 2 dias) nas doses de 10 e 20mg/kg ou salina. Ao final do tratamento, a IS e a memória dos animais foram avaliadas, bem como a expressão gênica e atividade da ADA em membranas e na fração solúvel de encéfalos de zebrafish. Os resultados mostraram uma diminuição da atividade da ADA (33,8%) em membranas cerebrais após tratamento com Pq 10 mg/Kg sem modificações na fração solúvel. Não houve diferença significativa da expressão gênica da enzima CD73, enquanto uma isoforma da ADA, a ADA2.1, apresentou

redução da expressão nas duas doses de Pq comparados com o controle. Os resultados comportamentais mostraram que o Pq não interfere na IS do zebrafish, mas os peixes tratados com Pq exploram menos o braço novo do labirinto em Y, sugerindo que o Pq prejudica a memória. Assim, o tratamento com Pq modulou negativamente a atividade e expressão da ADA, sugerindo um aumento nos níveis de adenosina na fenda sináptica. Os dados comportamentais mostraram que lesão de neurônios dopaminérgicos induzida por Pq pode estar envolvido no prejuízo na aquisição e consolidação da memória sem afetar a IS.