

## Influência do canabidiol sobre a hidrólise de nucleotídeos e nucleosídeos extracelulares em membranas cerebrais de zebrafish (*Danio rerio*).

Luiza Reali Nazario<sup>1,2</sup>, Katiucia Capiotti<sup>2</sup>, Lidiane Fazenda<sup>2</sup>, Mauricio Reis Bogo<sup>3</sup>, Rosane Souza da Silva<sup>2</sup>, Carla Denise Bonan<sup>2</sup> (orientador)

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, PUCRS, <sup>2</sup>Laboratório de Neuroquímica e Psicofarmacologia, <sup>3</sup>Laboratório de Biologia Genômica e Molecular, Faculdade de Biociências, PUCRS.

### Resumo

O zebrafish é um teleósteo utilizado para estudos toxicológicos, neuroquímicos e comportamentais. O sistema purinérgico, já descrito em zebrafish, é um sistema de neurotransmissão e neuromodulação, no qual o ATP e a adenosina agem em receptores P1 e P2, sendo que seus níveis são controlados pelas ectonucleotidases. Diversas drogas psicotrópicas ao alterar o padrão de sinalização neuronal parecem exercer ação sobre o sistema purinérgico, uma vez que este pode interagir com outros sistemas de neurotransmissão, seja por co-transmissão ou por neuromodulação exercida pela adenosina. O canabidiol é o maior constituinte não psicotrópico da *Cannabis sativa* e evidências indicam que este composto possui um potencial terapêutico para epilepsia, diabetes, doenças neurodegenerativas, inflamação, câncer e glaucoma. O canabidiol exerce uma inibição competitiva da captação de adenosina pelo transportador de nucleosídeo equilibrativo 1 em migroglia e macrófagos de murinos. Em ratos neonatos, a adenosina está envolvida na neuroproteção induzida pelo canabidiol durante a hipóxia-isquemia, sendo que tal efeito envolve os receptores de adenosina A<sub>2A</sub>. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do canabidiol sobre as ectonucleotidases e a adenosina deaminase (ADA) em zebrafish, a fim de verificar se estas enzimas participam dos mecanismos relacionados aos efeitos farmacológicos induzidos pelo canabidiol. Os animais receberam uma injeção intraperitoneal de canabidiol nas doses de 5mg/kg ou 10mg/kg ou Tween 80 a 2% (veículo do canabidiol). Quinze minutos após a administração de canabidiol ou veículo, os animais foram eutanasiados e as membranas cerebrais foram preparadas. As atividades da NTPDase (nucleosídeo trifosfato difosfoidrolase), ecto-5'-nucleotidase e ADA foram determinadas. Nossos

resultados demonstraram que o canabidiol diminuiu a atividade da ecto-ADA no grupo de 10mg/kg (31,5%;  $P < 0,05$ ), quando comparado com o grupo controle. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos com relação à atividade da ADA solúvel. Nos experimentos para a avaliação da atividade das NTPDases e da ecto-5'-nucleotidase, o canabidiol não promoveu nenhuma alteração significativa em relação ao grupo controle. Nossos resultados indicam que o canabidiol pode diminuir o catabolismo de adenosina, promovendo um aumento nos níveis extracelulares deste importante neuromodulador, que está envolvido em mecanismos como memória, sono, cognição e ansiedade.