

EFEITOS DO TRATAMENTO AGUDO COM AGONISTA OPIOIDÉRGICO NA MODULAÇÃO DA EXPRESSÃO DO RECEPTOR OPIOIDE TIPO DELTA EM DIFERENTES REGIÕES DO ENCÉFALO DE RATAS VIRGENS: PAPEL DOS HORMÔNIOS ESTERÓIDES

CEZAR, LUANA C.¹; CRUZ, W. S.¹; PEREIRA, L. A.¹; CAMARINI, R.²; FELICIO, LUCIANO¹; BERNARDI, MARIA MARTHA³; TEODOROV, ELIZABETH⁴

1. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo
2. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo
3. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, UNIP
4. Centro de Matemática, Computação e Cognição, Universidade Federal do ABC

Introdução: O ciclo estral é bem conhecido em roedores, sendo composto por 4-5 dias e caracterizado pelas fases de proestro, estro, metaestro e diestro. A regulação da secreção das gonadotrofinas hipofisárias é resultado de uma interrelação complexa entre efeitos de *feedbacks* dos esteroides gonadais e a influência exercida por neurotransmissores cerebrais no eixo hipotálamo-hipófise. O papel central neste fenômeno é desempenhado pelos opióides cerebrais, que particularmente exercem uma influência inibitória na secreção de gonadotrofinas. É conhecido que diferentes classes de opióides cerebrais (como betaencefalinas, encefalinas, dinorfinas) exercem suas ações por meio da ligação específica a receptores de membrana, sendo os mais conhecidos denominados mu, kappa e delta. Os receptores do tipo mu e kappa são os mais bem estudados e parecem estar associados ao controle da secreção de gonadotrofinas. A real participação do receptor opióide tipo delta nesse contexto ainda é pouco conhecida. Para tanto foi realizada a avaliação da expressão genica de *Oprd1* que codifica o receptor opióide do tipo delta em diferentes regiões do encéfalo de ratas adultas ovariectomizadas tratadas prolongadamente ou agudamente com morfina e hormônios esteroides.

Material e Métodos: Foram utilizadas ratas Wistar virgens adultas, com aproximadamente 90 dias de idade e 200 g de peso corporal. A solução salina a 0,9% (até 1 ml/kg) ou cloridrato de morfina (3,5 mg/kg) foram administrados em uma única dose para os grupos agudos e em seis injeções diárias para os grupos prolongados. Assim, foram formados aleatoriamente os grupos S (tratado com salina) e M (tratado com morfina). Para controle também foi montado um grupo branco, no qual os animais não passaram por nenhum procedimento experimental antes da coleta dos encéfalos para as avaliações moleculares. Em uma segunda etapa as ratas foram ovariectomizadas e também tratadas com hormônios femininos E₂ (estrógeno) e P (progesterona). Em seguida decapitadas para coleta dos encéfalos. De posse das regiões encefálicas de interesse (estriado, hipotálamo e PAG), as amostras foram utilizadas para os ensaios de transcrição reversa para obtenção do cDNA e avaliações de expressão gênica por Real Time RT-PCR. **Resultados:** Os resultados mostraram que no estriado, hipotálamo e PAG os tratamentos farmacológicos/hormonais promoveram aumento da expressão de *Oprd1*. A administração de estrógeno alterou o padrão de expressão de *Oprd1*. Foi demonstrado também que, os mesmos grupos tratados com morfina+ progesterona aumentaram a expressão deste gene. Quando ratas ovariectomizadas foram tratadas com esteroides os resultados demonstraram aumento na expressão de *Oprd1* nos grupos estrógeno, salina+ estrógeno, estrógeno + progesterona. **Conclusão:** O tratamento com agonista opioidérgico não foi capaz de promover o aumento da expressão do gene *Oprd1*, porém, os hormônios esteroides mostraram interação na atividade do receptor opióide tipo delta, aumentando a expressão de seu gene, quando ratas foram ovariectomizadas e tratadas com estrógeno, progesterona + estrógeno e salina + estrógeno. **Palavras-chave:** Receptores delta opióides. Ratos Wistar. Encéfalo.

PROJETO EM ANDAMENTO: AÇÃO TERAPÊUTICA DA RAIZ DE BARDANA (*ARCTIUM LAPPAL*) NA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA E FIBROSE EXPERIMENTAL EM RATOS: ENFOQUE NO METABOLISMO LIPÍDICO, ESTRESSE OXIDATIVO E FIBROGÊNESE HEPÁTICA

ARAÚJO, CINTIA¹; ANJOS, ELIZANGELA¹; SILVA, TEREZA¹; TIBURCIO, TAYNÁ¹; VELOSO, ISABEL¹; COGLIATI, BRUNO¹

1. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP).

Introdução e Objetivo: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está relacionada à obesidade e pode evoluir de esteatose para esteatohepatite (ENA), fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. A esteatose e o estresse oxidativo são considerados os principais fatores de risco na progressão da fibrose na ENA. Os extratos provenientes da raiz de Bardana (*Arctium lappa* L.) apresentam ação antioxidante em animais submetidos ao modelo de ingestão crônica de etanol ou hepatites medicamentosas. Porém, seus efeitos na ENA ainda não foram estudados, assim como os mecanismos moleculares presentes em sua ação terapêutica. Dessa maneira, o presente trabalho foi delineado para avaliar os efeitos terapêuticos da raiz de Bardana na ENA e fibrose induzida em ratos. **Material e Métodos:** Para avaliação dos efeitos terapêuticos da planta, os animais foram submetidos ao modelo de ENA+fibrose e tratados com o extrato etanólico da raiz de Bardana, durante 15 dias consecutivos, via gavagem. Os animais estavam separados em cinco grupos experimentais: 1) Grupo Controle (n=9); 2) 50 mg/kg (n=9); 3) 100 mg/kg (n=9); 4) 200 mg/kg (n=9); 5) Grupo Saudável (n=4). Vinte e quatro horas após o término dos respectivos tratamentos os animais foram eutanasiados com o emprego de procedimentos aprovados pela Comissão de Bioética da FMVZ/USP. O sangue foi coletado para análises bioquímicas (AST, ALT, glicose, colesterol e triglicérides) e os animais, assim como o fígado e as gorduras retroperitoneal e epididimal foram pesados. Amostras do fígado foram fixadas e processadas para análise histopatológica (HE e picrossírius) e imunistoquímica (PCNA, Caspase-3 e α -SMA). Amostras de tecido destinaram-se à avaliação da peroxidação lipídica e atividade de enzimas antioxidantes (SOD, catalase, GR e GPx). **Resultados:** Não foram observadas diferenças entre os índices biométricos dos grupos de animais avaliados durante a eutanásia. Os índices semi-quantitativos obtidos com a histopatologia hepática de acordo com Kleiner et al. (2005) não apresentaram diferenças significativas, o mesmo ocorrendo em relação ao colágeno hepático, onde também não foi constatada diferença entre os grupos DMSO (19,94±3,36), 50mg (16,84±2,66), 100mg (17,71±3,69) e 200mg (18,95±5,09). Perante os resultados semelhantes em relação às análises bioquímicas séricas, peroxidação lipídica e atividades das enzimas participantes do metabolismo oxidativo, análises adicionais estão sendo efetuadas para avaliar o potencial preventivo da bardana no que se refere às lesões pré-neoplásicas (imunistoquímica para GSTP e PCR para os genes LYVE 1, survivina, glypican 3). **Conclusões parciais:** Os resultados disponíveis até o momento sugerem que a raiz da bardana não altera o quadro de ENA e fibrose dos animais, no entanto, as análises em andamento, trazem indícios da existência de um papel preventivo na hepatocarcinogênese. **Apoio Financeiro:** CAPES. **Palavras-chave:** *Arctium*. Raiz de bardana. Terapêutica. Esteato-Hepatite não Alcoólica. Ratos.