

Tratamento com cafeína modula o transporte de GABA via receptor A₁ de adenosina no córtex frontal de camundongos adolescentes

¹DE ARAUJO, J.G.O ;¹TEIXEIRA, C.H.C; ²SHATLER, M.F; ³MANHÃES, A.C.;
⁴REIS, R.A.M.; ⁵MARTINS, R.S.; ¹KUBRUSLY, R.C.C;

¹Laboratório de Neurofarmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFF, Niterói, Brasil

²Departamento de Ciências Biomédicas, Universidade do Colorado, USA

³Laboratório de Neurofisiologia, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Centro Biomédico, UERJ, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Laboratório de Neuroquímica, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

⁵Laboratório de Neurobiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

Palavras-Chave: cafeína, GABA, receptor A₁ de adenosina, córtex frontal

Introdução: A cafeína (CAF) é a substância psicoativa mais consumida no mundo, capaz de bloquear os receptores de adenosina A₁ e A_{2A}. Estes receptores ativam vias de sinalização que podem aumentar ou diminuir os níveis de AMPc e de Ca²⁺ e a ativação da PKA e PKC, sendo capazes de regular a atividade e expressão dos transportadores de GABA.

Objetivo: Avaliar a modulação da captação e liberação de GABA através do bloqueio dos receptores de adenosina no córtex frontal (CF) de camundongos adolescentes após o tratamento subcutâneo com CAF.

Metodologia: Camundongos suíços de ambos os sexos de 35 a 40 dias pós-natais, foram tratados com veículo ou cafeína 10, 20 ou 40 mg/Kg subcutâneo durante 5 dias, sendo uma injeção por dia às 13h, estando de acordo com o comitê de ética da UFF, nº CEUA 968/2017. O CF foi isolado para os experimentos neuroquímicos (captação e liberação de [³H]-GABA e Western Blot para A₁R, A_{2A}R e GAT-1) realizados 1h após a última injeção. Os dados foram analisados no programa Prisma 6 e são expressos como média ± erro padrão da média (EPM), p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A captação de [³H]-GABA aumentou com as 3 doses de tratamento (CTRL: 98,53 ± 5,16; CAF 10 mg: 149,4 ± 9,92; CAF 20 mg: 159,0 ± 12,89; CAF 40 mg: 175,0 ± 21,89; n=4-7; % [³H]-GABA captado), por isso os próximos experimento serão realizados apenas na dose intermediária de 20 mg/kg. Os níveis de liberação também foram aumentados pelo tratamento com CAF 20 mg (CTRL: 4,92 ± 0,45; KCl 80 mM: 8,33 ± 0,42; CAF: 7,56 ± 0,62; n= 5-8; % Total de [³H]-GABA liberado). O bloqueador do GAT-1 (NO-711 10 µM) diminui a captação de [³H]-GABA e reverteu o aumento gerado pela CAF (CTRL: 100,9 ± 4,75; CAF: 163,1 ± 13,44; NO-711: 65,50 ± 5,14; CAF+NO-711: 99,75 ± 7,65; n=4-8; % [³H]-GABA captado), porém o tratamento não teve efeito significativo sobre a expressão do GAT-1 (CTRL: 1,00 ± 0,35; CAF: 1,34 ± 0,30; n=6; unidades arbitrárias (U.A.)). Ocorreu um aumento na expressão de A₁R (CTRL: 0,74 ± 0,23; CAF: 2,21 ± 0,40; n=4; U.A.) nos animais tratados com CAF, porém

não observamos alterações na expressão de A_{2a}R (CTRL: 1,00 ± 0,16; CAF: 0,91 ± 0,15; n=4; U.A.). O agonista do A₁R (CHA 100 nM) reverteu o efeito CAF em aumentar os níveis de GABA captado (CTRL: 100,8 ± 4,45; CAF: 159,0 ± 12,89; CHA: 75,63 ± 8,10; CAF + CHA: 95,11 ± 10,86; n=4-8; % [³H]-GABA captado). Conclusão: Esses dados em conjunto mostram que o tratamento com CAF (20 mg/Kg) pode modular o GAT-1, aumentando a captação de GABA via A₁R. Além de alterar também a liberação de [³H]-GABA.

Apoio financeiro: CAPES, FAPERJ, PROPPI