



**Universidade:  
presente!**

**UFRGS**  
PROPEAQ



**XXXI SIC**

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2019
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	CAFEÍNA PREVINE ATRASOS NA DIFERENCIAÇÃO DE NEURÔNIOS CULTIVADOS A PARTIR DO CÓRTEX FRONTAL DO MODELO MURINO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
<b>Autor</b>	ANA CAROLINA LUCIANO MACHADO
<b>Orientador</b>	LISIANE DE OLIVEIRA PORCIUNCULA

## CAFEÍNA PREVINE ATRASOS NA DIFERENCIAÇÃO DE NEURÔNIOS CULTIVADOS A PARTIR DO CÓRTEX FRONTAL DO MODELO MURINO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Ana Carolina Luciano Machado, Lisiane de Oliveira Porciúncula.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Departamento de Bioquímica, Laboratório de Estudos sobre o Sistema Purinérgico.

**Introdução:** O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos do desenvolvimento mais comuns. Os estudos de neuroimagem revelam um atraso no desenvolvimento das regiões do córtex frontal. A cafeína é o psicoestimulante mais consumido em todo o mundo e sua administração previne e/ou reverte vários prejuízos cognitivos no modelo murino mais utilizado para o estudo sobre o TDAH. A sinalização adenosinérgica também participa do desenvolvimento e diferenciação dos neurônios, e a cafeína via bloqueio não seletivo dos receptores de adenosina A<sub>1</sub> e A<sub>2A</sub> é capaz de alterar proteínas que participam do desenvolvimento e diferenciação neuronal. Entretanto, no modelo do TDAH ainda não foram caracterizadas modificações nos neurônios corticais *in vitro* e tampouco o efeito da cafeína sobre o seu desenvolvimento e diferenciação.

**Objetivo:** Investigar o efeito da cafeína e dos receptores de adenosina e suas vias de sinalização no desenvolvimento *in vitro* de neurônios corticais isolados do modelo murino do TDAH.

**Métodos e resultados:** Culturas primárias de neurônios do córtex frontal foram obtidas a partir de embriões de 16 dias dos ratos espontaneamente hipertensos (SHR, utilizados como modelo do TDAH) e Wistar-Kyoto. As análises foram feitas por imunocitoquímica com fluorescência para a proteína MAP-2 (região somatodendrítica) e a proteína axonal Tau. Foram utilizadas cerca de 7-10 culturas independentes, com uma média de 70 neurônios analisados por cada condição. Após 1 ou 4 dias *in vitro* (DIV), os neurônios foram incubados durante 24 horas separadamente com cafeína (CAF, 30 µM) na presença ou ausência de inibidores da proteína cinase A (PKA) ou da fosfatidil inositol 3- fosfato cinase (PI3K). Nos neurônios do córtex frontal dos ratos SHR o nº de pontos de ramificações dos neuritos (34 %,  $P < 0,01$ ) e o comprimento máximo dos neuritos foi reduzido e também a imunoreatividade para a proteína Tau no 5º DIV (42%,  $P < 0,05$ ). Os neurônios SHR tratados com cafeína aumentaram em 44 % o seu comprimento total de neuritos ( $P = 0,003$ ) e 38% o comprimento máximo de neuritos no 2º DIV ( $P = 0,015$ ). O percentual de neurônios com nenhum ponto de ramificação diminuiu com o tratamento com cafeína, enquanto o percentual de neurônios com 1 ponto de ramificação aumentou. O inibidor da proteína cinase A (KT 5720, 5 µM), e da PI3K (LY294002, 50 µM) bloqueou completamente o efeito da cafeína em aumentar o comprimento total dos neuritos, mas somente o bloqueio da PI3K bloqueou o efeito da cafeína em promover a elongação dos neuritos ( $P = 0,0086$  e  $P = 0,0048$ , respectivamente).

**Conclusão:** Este estudo demonstra pela primeira vez que o modelo murino para o estudo do TDAH apresenta prejuízos na sua diferenciação neuronal. Nossos resultados também revelam que a cafeína foi capaz de reverter o atraso no crescimento dos neurônios corticais do modelo murino do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. Portanto, nossos dados sugerem que os benefícios já relatados para a cafeína em prevenir déficits cognitivos no modelo animal do TDAH, podem estar relacionados a uma prevenção dos atrasos no desenvolvimento dos neurônios deste modelo.