

Efeito da exposição à cafeína sobre a crise convulsiva induzida por pentilenotetrazol (PTZ) em larvas de peixe zebra (*Danio rerio*)

Fazenda¹, L.; Jesus¹, R. L. F.; J.; Siebel¹, A.M.; Bonan¹, C. D.; Da Silva¹, R. S (orientador).

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

Resumo

A epilepsia é caracterizada pela ocorrência espontânea e recorrente de convulsões. Descargas neuronais acontecem devido ao aumento súbito de sinapses excitatórias e falhas nos mecanismos inibitórios. A adenosina atua como neuromodulador endógeno e apresenta forte ação depressora sobre a atividade neuronal, principalmente através da ativação de receptores A₁. Este nucleosídeo pode suprimir o desenvolvimento e generalização de crises convulsivas, além de prevenir a epileptogênese. O peixe zebra tem se mostrado um eficiente modelo experimental em epilepsia, apresentando aspectos característicos de convulsões em humanos. Considerando a capacidade da adenosina de reduzir o impacto de crises convulsivas e que a cafeína, uma xantina bastante consumida, é capaz de bloquear a ação da adenosina, o objetivo deste trabalho é avaliar o impacto da exposição à cafeína em fases iniciais do desenvolvimento sobre a evolução de crise convulsiva mediada por PTZ em larvas de peixe zebra. Embriões de 1 hora pós-fertilização foram mantidos em placas de petry contendo 25 mL de meio para embriões e após o terceiro dia pós-fertilização (dpf) foram mantidos em meio para embriões (controle) ou solução de cafeína (10, 50 ou 100µM). O modelo de indução de crise convulsiva foi realizado a partir da exposição ao PTZ (15mM). Aos 7 dpf (larvas tratadas e do grupo controle) a avaliação locomotora foi realizada através de dois parâmetros, a distância percorrida e a velocidade média, através de um sistema computadorizado. A partir da adição do PTZ foram registrados os primeiros 5 minutos de locomoção. A atividade locomotora basal foi avaliada em grupos controle e tratados não expostos ao PTZ. A distância percorrida e a velocidade média das larvas tratadas com cafeína (10-100µM) não foram alteradas (P>0.05). A exposição ao agente convulsivante exibiu característico aumento da atividade locomotora (distância percorrida: P<0.0001; velocidade

média: $P < 0.001$). A cafeína foi capaz de reduzir a hiperlocomoção induzida pelo PTZ somente na dose de $100\mu\text{M}$ alcançando resultados semelhantes ao controle ($P > 0.05$). Tais resultados podem estar relacionados com a tolerância exibida após exposição a antagonistas. Desta forma, um aumento na expressão de receptores adenosinérgicos do tipo A_1 poderia estabelecer uma resposta adenosinérgica compatível com a proteção ao PTZ. Como perspectivas deste projeto avaliaremos a resposta a antagonistas específicos e a expressão gênica de receptores adenosinérgicos.

Referências.

- Baraban SC, Taylor MR, Castro PA, Baier H. Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience*. 2005;131(3):759-68.
- Berghmans S, Hunt J, Roach A, Goldsmith P. Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res*. 2007; 75 (1): 18–28.
- Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008; 13(3): 575.
- Fredholm, B.B.; Chen, J.F.; Cunha, R.A.; Svenningsson, P.; Vaugeois, J.M. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 63: 191-270, 2005.
- Lee Y, Kim D, Kim YH, Lee H, Lee CJ. Improvement of pentylentetrazol-induced learning deficits by valproic acid in the adult zebrafish. *Eur J Pharmacol*. 2010; 643(2-3): 225-31.
- Van Dycke A, Raedt R, Dauwe I, Sante T, Wyckhuys T, Meurs A, Vonck K, Wadman W, Boon P. *Epilepsia*. 2010; 51(9):1721-8.