

## **Rola układów monoaminergicznych mózgu w działaniu substancji wzmacniających funkcje kognitywne**

Kofeina jest najczęściej spożywaną substancją psychoaktywną na świecie. Nie należy ona do narkotyków i nie wywiera szkodliwego działania na nasz organizm, gdy jest przyjmowana w rozsądnych ilościach. To odróżnia ją od innych, licznych związków chemicznych i leków stosowanych w celu poprawienia możliwości zapamiętywania, koncentracji, planowania, podejmowania decyzji.

### **Roślinne źródła kofeiny, synteza i metabolizm**

Kofeina (1,3,7-trimetyloksantyna) jest składnikiem rośliny o botanicznej nazwie *Coffea arabica* pochodzącej oryginalnie z Etiopii. Z wypalanych w XVII wieku w Turcji nasion kawowca przygotowywano kawę - napój którego picie rozprzestrzeniło się na cały świat. Kofeina w znacznych ilościach jest także obecna w *Camellia sinensis* czyli krzewie herbacianym. Kofeina razem z innymi metyloksantynami zaliczana jest do roślinnych alkaloidów purynowych. Kofeina powstaje w cyklu S-adenosylo-L-metioniny (SAM), w którym adenozylna pochodząca z S-adenosylo-L-homocysteiny (SAH) ulega konwersji do ksantozyny. Biosynteza kofeiny z ksantozyny polega na stopniowej metylacji substratu [5]. Roślinny katabolizm kofeiny polega na jej degradacji drogą demetylacji do teofiliny i teobrominy, a następnie ksantyny i kwasu moczowego [5]. Poza kofeiną ziarna kawy zawierają inne ciekawe związki takie jak kwas kofeinowy, chloragenowy, kwercyтынę, katechinę posiadające własności antyoksydacyjne. Kofeina zawarta jest w różnych ilościach w napojach i pożywieniu: w kawie występuje w ilości 40-170 mg/150 ml, w herbacie 24-50 mg/150 ml, ale też w czekoladzie 5-35 mg/28g, niektórych napojach gazowanych 15-24 mg/150 ml [17].

Wehłanianie kofeiny w układzie pokarmowego u ludzi i zwierząt jest szybkie osiągając maksymalne stężenia we krwi po ok. 45 min [3,4]. Dzięki znacznej hydrofobowości kofeina przenika przez błony komórkowe i jej stężenie w osoczu po spożyciu filiżanki kawy wynosi od 1 – 10  $\mu\text{M}$  [7]. Kofeina jest metabolizowana w wątrobie głównie drogą demetylacji i formowania u ludzi 1,3-dimetyloksantyny (teofiliny) i 1,7-dimetyloksantyny (paraksantyny). U szczurów, głównym metabolitem kofeiny w osoczu jest paraksantyna, ale towarzyszą jej znaczne ilości teofiliny. Metabolity kofeiny posiadają aktywność biologiczną podobną do

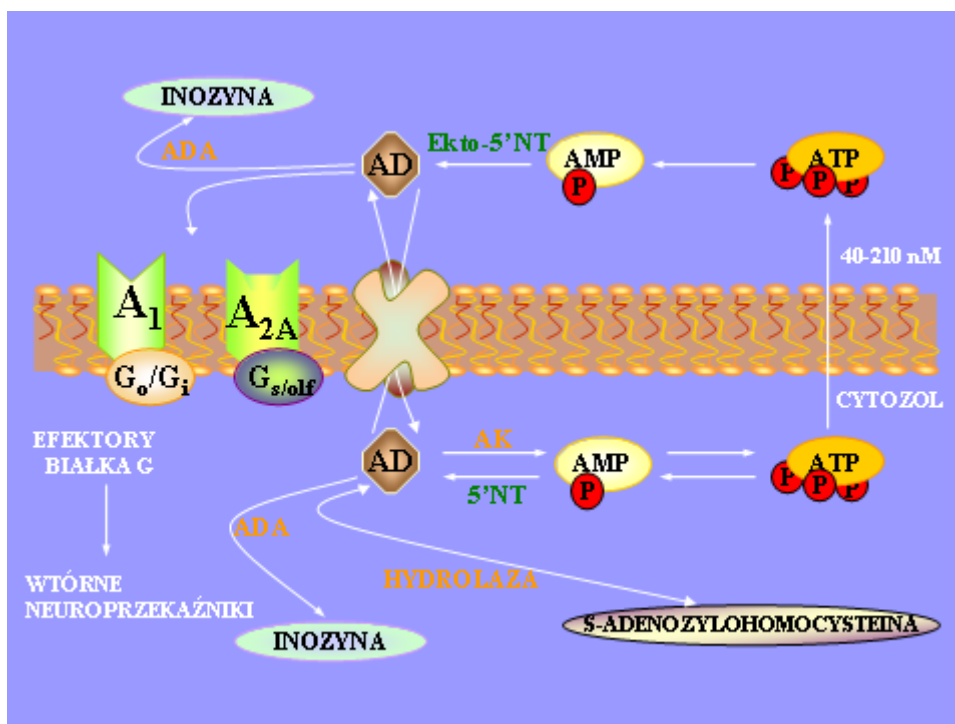
związku macierzystego [17]. W mózgu szczurów demetylacja kofeiny do paraksantyny odbywa się z udziałem cytochromu P-450, natomiast w demetylacji kofeiny do teofiliny i teobrominy główną rolę odgrywają monoooksygenazy [8]. Należy podkreślić, że w mózgu z kofeiną współdziałają jej metabolity teofilina i paraksantyna. Ze względu na istniejące różnice w metabolizmie kofeiny u szczurów i ludzi, przyjmuje się, że dawka 10 mg/kg u szczurów odpowiada ok. 250 mg kofeiny u ludzi o wadze 70 kg (tj. 3.5 mg/kg) co z kolei odpowiada 2 - 3 filiżankom kawy.

### **Biochemiczny mechanizm działania kofeiny oraz rola adenozyiny**

Mechanizm działania kofeiny jest zależny od jej stężenia. W czasie normalnego spożycia 1 filiżanki kawy kofeina blokuje receptory adenozyinowe A<sub>2A</sub> i A<sub>1</sub> (niskie stężenia  $\mu\text{M}$ ). W stężeniach ok. 20 razy wyższych kofeina hamuje rozkład cyklicznych nukleotydów drogą blokowania fosfodiesterazy. Stężenia kofeiny ok. 40 razy wyższe powodują blokadę receptorów GABA<sub>A</sub>, a stężenia ok. 100 razy wyższe mobilizują wewnątrzkomórkowe magazyny jonów  $\text{Ca}^{2+}$  [17].

Z tego względu celem konsumpcji kofeiny jest zablokowanie działania adenozyiny. Adenozyina jest neuromodulatorem obecnym we wszystkich komórkach mózgu, ale nie posiada własnych szlaków nerwowych. Receptory adenozyinowe pobudzane są przez ich naturalny ligand adenozyinę, która powstaje w wyniku rozkładu ATP pod wpływem enzymu zewnątrzkomórkowego ekto-5'-nukleotyduazy (ekto-5'NT) lub jej wewnątrzkomórkowego odpowiednika, 5'-NT. Innym źródłem adenozyiny może być S-adenozylhomocysteina, która ulega przekształceniu do adenozyiny pod wpływem enzymu hydrolazy. Adenozyina może być uwolniona na zewnątrz komórki za pomocą odpowiednich białek transporterowych i w niskich stężeniach nM pobudza błonowe receptory A<sub>1</sub> i A<sub>2A</sub>. Adenozyina jest metabolizowana drogą wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej deaminacji za pomocą enzymu deaminazy adenozyinowej (ADA) do inozyny. Pod wpływem kinazy adenozyinowej (AK) jest fosforylowana z powrotem do 5'-AMP (Ryc. 1).

Ryc. 1. Szlaki syntezy i metabolizmu adenozyiny (AD).



Na podstawie różnicy w budowie strukturalnej i mechanizmie przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego wyróżniono 4 podtypy receptorów adenozyinowych: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub> [34]. Są to receptory związane z białkami G i różnią się wrażliwością na adenozyinę, sygnalizacją wewnątrzkomórkową i dystrybucją (Tab. 1). Receptory A<sub>1</sub> i A<sub>2A</sub> pobudzane są przez nM stężenia adenozyiny. Natomiast receptory A<sub>2B</sub> i A<sub>3</sub> są pobudzane przez wysokie stężenia adenozyiny, które pojawiają się w stanach patologicznych, takich jak niedotlenienie tkanki lub aktywność drgawkowa. Receptory A<sub>1</sub> są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), głównie w korze mózgu, obszarach limbicznych, jądrach podstawy, mózdzku, śródmózgowiu, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [9]. Receptory A<sub>2A</sub> występują również licznie w OUN, ale są głównie skupione w jądrach podstawy, głównie w obszarach o przewodzie unerwienia dopaminergicznego (prążkowie, jądro półleżące przegrody, węchomózgowie) [26]. Receptory A<sub>2B</sub> i A<sub>3</sub> są rozpowszechnione w mózgu i tkankach obwodowych, przy czym gęstość receptorów adenozyinowych A<sub>3</sub> w mózgu jest niewielka [20, 23]. Główną funkcją adenozyiny w mózgu jest presynaptyczna kontrola uwalniania neuroprzeکاźników, a z uwagi na większą gęstość receptorów A<sub>1</sub> w mózgu (z wyjątkiem jąder podstawy), dominują procesy hamowania tego uwalniania. Receptory postsynaptyczne hamując prąd potasowy wywołują hiperpolaryzację neuronów [18]. Ze względu na różnorodny mechanizm sygnalizacji wewnątrzkomórkowej receptora A<sub>1</sub>, proces kontroli uwalniania

neuroprzekaźników przez adenylozynę może polegać na otwarciu kanałów  $K^+$  lub blokowaniu kanałów  $Ca^{2+}$  [29]. Adenylozyna może także stymulować uwalnianie neuroprzekaźników presynaptycznie za pośrednictwem receptorów  $A_2A$  występujących poza prążkowiec, a w proces ten zaangażowane są prawdopodobnie napięciowo-zależne kanały  $Ca^{2+}$  [23].

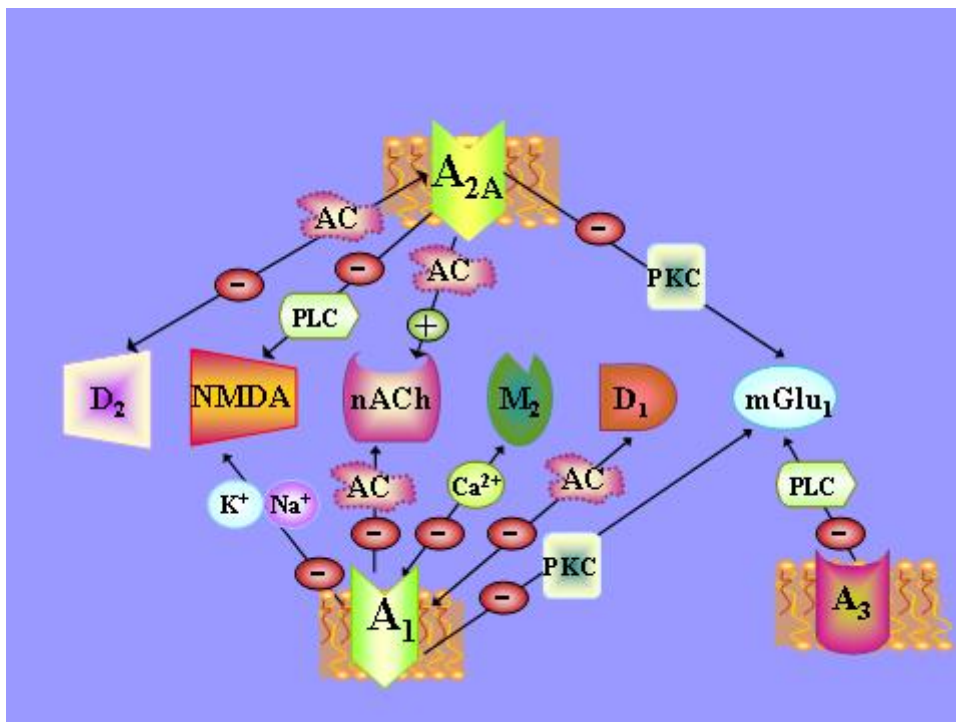
**Tab. 1. Podtypy receptorów adenylozynowych i ich szlaki wewnątrzkomórkowej sygnalizacji**

	Receptor $A_1$	Receptor $A_2A$	Receptor $A_2B$	Receptor $A_3$
<b>Białko G</b>	Gi/o	Gs	GsGq	GiGq
<b>Sygnalizacja</b>	$\downarrow$ cAMP $\uparrow$ IP <sub>3</sub> $\uparrow$ K <sup>+</sup> $\downarrow$ Ca <sup>2+</sup>	$\uparrow$ cAMP	$\uparrow$ cAMP $\uparrow$ IP <sub>3</sub> $\uparrow$ Ca <sup>2+</sup>	$\downarrow$ cAMP $\uparrow$ IP <sub>3</sub>

Wg Fredholm et al. 1999.

Występowanie kilku podtypów receptorów adenylozynowych na tych samych komórkach umożliwia ich wzajemne interakcje. Możliwe są też interakcje pomiędzy receptorami adenylozynowymi a receptorami dla innych neuroprzekaźników (Ryc. 2). Dzięki temu adenylozyna ma wpływ na plastyczność i aktywność synaps, co określono jako tzw. „fine tuning” [6].

**Ryc. 2. Kompleksy receptorów adenylozynowych z receptorami dla różnych neuroprzekaźników.**



Istotne znaczenie w kontroli uwalniania neuroprzekaźników mają interakcje receptorów adenozynowych i tworzenie oligomerów przez te receptory. Pobudzenie danego typu receptora adenozynowego i uruchomienie odpowiedniej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zależy od poziomu stymulacji zakończeń nerwowych oraz źródła i stężenia adenozyiny [12]. W warunkach słabej stymulacji do synapsy uwalniania jest niewielka ilość ATP jako substratu adenozyiny, dominuje uwalnianie adenozyiny *per se* przez błonowy transporter typu ENT i pobudzany jest receptor A1, który ogranicza uwalnianie neuroprzekaźników [11]. W czasie silnej stymulacji zakończeń nerwowych uwalniania jest znaczna ilość ATP, który staje się głównym źródłem synaptycznego poziomu adenozyiny, dochodzi do stymulacji receptorów A2A i uwalniania neuroprzekaźników. Pobudzenie receptorów A2A ogranicza także wychwyt adenozyiny z przestrzeni pozakomórkowej i potęguje uwalnianie neuroprzekaźników [11, 12]. Tak więc kontrola uwalniania neuroprzekaźników takich jak glutaminian, acetylocholina i serotonina przez adenozyinę jest wynikiem równowagi pomiędzy aktywacją hamujących receptorów A1 i pobudzających receptorów A2A. Możliwe jest, że oba typy receptorów mogą być pobudzane w różnym stopniu zależnie od źródła i stężenia adenozyiny.

Kofeina jest nieswoistym antagonistą receptorów adenozynowych powodując ich blokadę w zakresie niskich stężeń  $\mu\text{M}$  (Tab. 2).

**Tabela 2. Powinowactwo kofeiny do receptorów adenozynowych w synaptozomach z mózgu szczura i człowieka**

Typ receptora	Kd (szczur)	Kd (człowiek)
	$\mu\text{M}$	
A1	20	12
A2A	8.1	2.4
A2B	17	13
A3	190	80

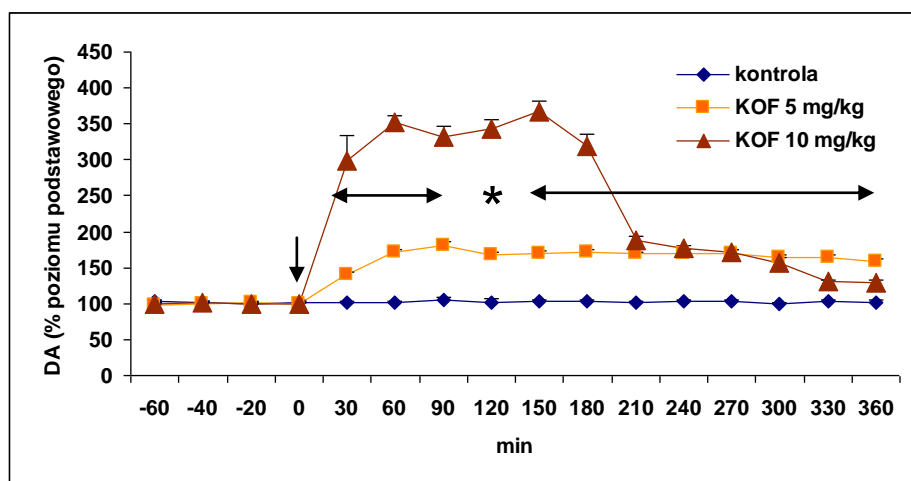
Receptor A3 jest blokowany w niewielkim stopniu przez metyloksantyny, w tym kofeinę. Podobnie, receptor A2B, wymagając wyższych stężeń adenozyiny do aktywacji, nie jest celem blokady przez kofeinę. Dlatego kofeina wywiera swój efekt głównie poprzez receptory A1 i A2A [17].

## Wpływ kofeiny na neuroprzekaznictwo mózgowe

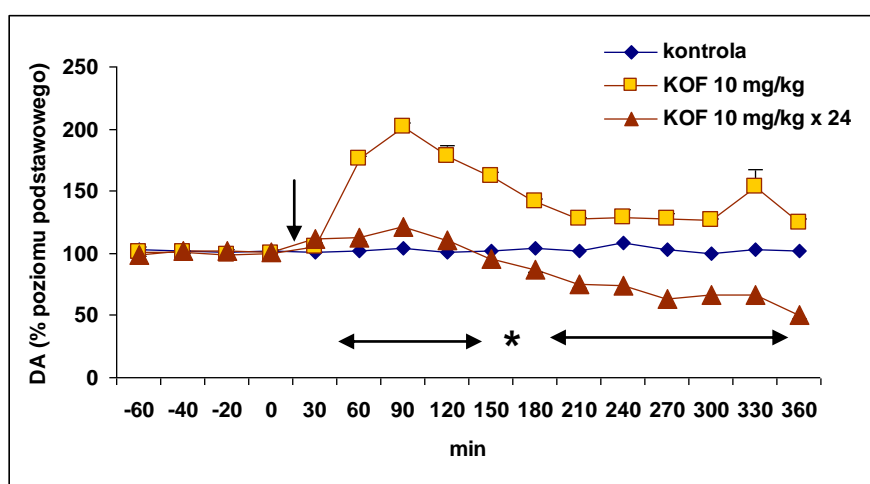
Mimo powszechnego przyjmowania kofeiny w postaci kawy, literatura naukowa jest dość uboga w dane dotyczące wpływu kofeiny na neuroprzekaznictwo mózgowe. Jednakże istnieją doniesienia, w których stosując metodę mikrodializy u szczurów i myszy wykazano, że kofeina wywiera znaczny wpływ na uwalnianie DA, 5-HT i glutaminianu w różnych strukturach mózgowych. Quarta et al. [27] wykazali, że kofeina podana lokalnie w stężeniu 300-1000  $\mu\text{M}$  zwiększała pozakomórkowy poziom DA w jądrze półleżącym przegrody szczura. Podobnie działał antagonist receptor A1, CPT (1000  $\mu\text{M}$ ). Kofeina i CPT podnosiły także pozakomórkowy poziom glutaminianu, gdy zostały podane w tych samych stężeniach do prążkowiec. Działanie obu substancji na uwalnianie DA było znoszone przez antagonistę receptora NMDA, APV (100  $\mu\text{M}$ ) i antagonistę receptora A2A, MSX-3 (1  $\mu\text{M}$ ). Efekt kofeiny i CPT na glutaminian był odwracany przez antagonistę A2A, MSX-3. Podobne wyniki na uwalnianie DA i glutaminianu w jądrze półleżącym przegrody u szczura uzyskano po dootrzewnowym podaniu kofeiny (30 mg/kg) i CPT (4.8 mg/kg). Antagonista receptora A2A, MSX-3 (3 mg/kg) nie wpływał na uwalnianie obu neuroprzekazników, ale znosił efekt kofeiny i CPT [28]. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy tych badań postawili hipotezę, że efekt blokady receptora A1 przez kofeinę i CPT zależy od receptora A2A. Mechanizm tego procesu związany jest z negatywną interakcją pomiędzy receptorami A1/A2A współwystępującymi na zakończeniach neuronów glutaminianergicznych. Zakończenia neuronów dopaminowych pozostają pod kontrolą glutaminianu, który pobudzając receptory NMDA wywołuje uwolnienie DA z tych zakończeń. Przewaga stymulacji receptora A2A w kompleksie zapobiega hamującej sygnalizacji receptora A1 co powoduje uwolnienie glutaminianu a następnie DA. W konsekwencji negatywnej interakcji receptorów w kompleksie, blokada receptora A2A zapobiegła efektowi blokady receptora A1 przez kofeinę i CPT i uwolnieniu DA i glutaminianu.

Kofeina w dawkach jednorazowych 10 i 30 mg/kg zwiększała do ok. 200% uwalnianie DA w korze limbicznej i przedlimbicznej mierzone metodą mikrodializy [15]. Podobnie wzrost uwalniania DA uzyskano w prążkowiec myszy po dawkach jednorazowych 5 i 10 mg/kg (Ryc. 3). U zwierząt otrzymujących kofeinę chronicznie (12 dni w wodzie do picia) lub podawaną dootrzewnowo przez 24 dni odpowiedź na dawkę przypominającą była zahamowana w jądrze półleżącym przegrody [28] oraz w prążkowiec myszy (Ryc. 4). Wyniki te sugerują wystąpienie tolerancji w neuronach dopaminowych, a możliwy mechanizm tego efektu może polegać na przewadze blokady receptora A2A w kompleksie receptorów adenozytowych.

Ryc. 3. Wpływ jednorazowych dawek kofeiny na uwalnianie DA w prążkowie myszy wykonane metodą mikrodializy (\*  $p < 0.01$  vs kontrola).

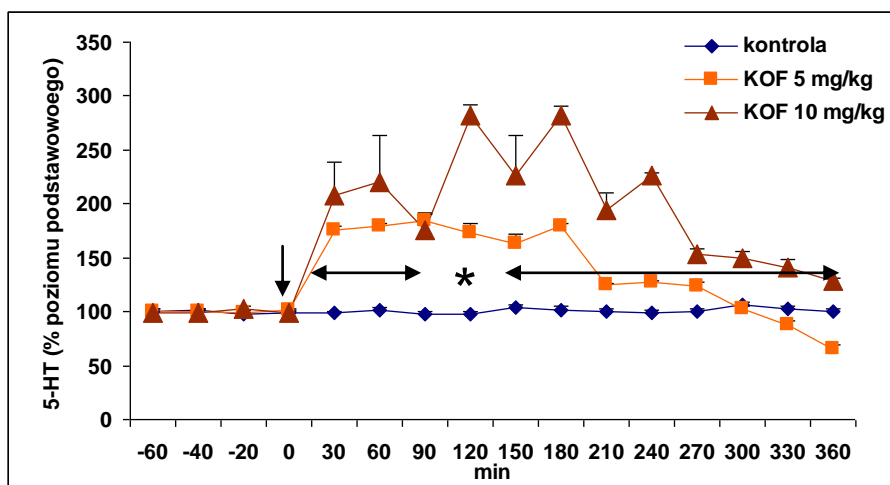


Ryc. 4. Wpływ wielokrotnego podania kofeiny (2 x 5 mg/kg) na uwalnianie DA in vivo w prążkowie myszy w odpowiedzi na dawkę przypominającą 10 mg/kg (\*  $p < 0.01$  vs kontrola).

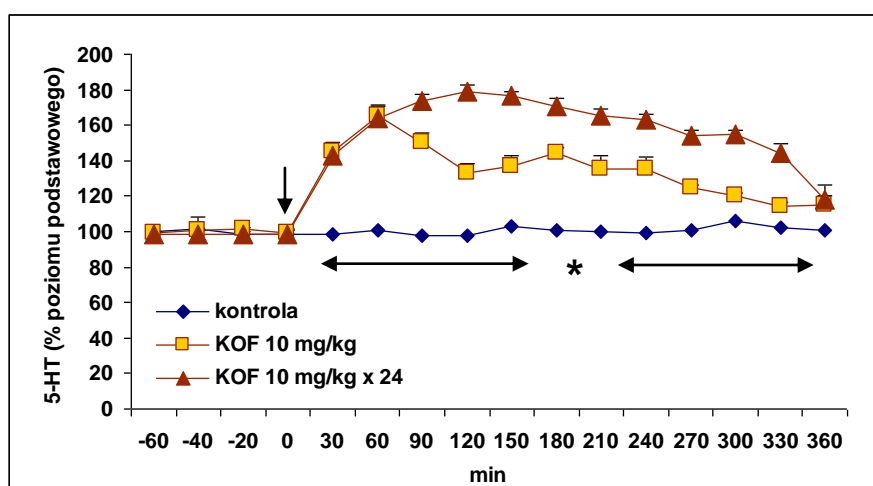


Podanie kofeiny (10  $\mu$ M) do hipokampa zwiększała uwalnianie 5-HT, ale w warunkach blokady receptora A1 przez antagonistę tego receptora CPT (50  $\mu$ M) kofeina zmniejszała to uwalnianie, co sugeruje rolę receptora A1 w tym działaniu [24, 25]. Kofeina podana dootrzewnowo w dawkach jednorazowych 5 i 10 mg/kg zwiększała także uwalnianie 5-HT w prążkowie myszy mierzone metodą mikrodializy (Ryc. 5). U zwierząt otrzymujących kofeinę chronicznie (2 x 5 mg/kg przez 24 dni) odpowiedź na dawkę przypominającą była zwiększona, co sugeruje rozwój nadwrażliwości w układzie serotoninowym. Mechanizm tego zjawiska nie jest jasny (Ryc. 6).

Ryc. 5. Wpływ jednorazowych dawek kofeiny na uwalnianie 5-HT w prążkowie myszy wykonane metodą mikrodializy (\*  $p < 0.01$  vs kontrola).



Ryc. 6. Wpływ wielokrotnego podania kofeiny (2 x 5 mg/kg) na uwalnianie 5-HT in vivo w prążkowie myszy w odpowiedzi na dawkę przypominającą 10 mg/kg (\*  $p < 0.01$  vs kontrola).

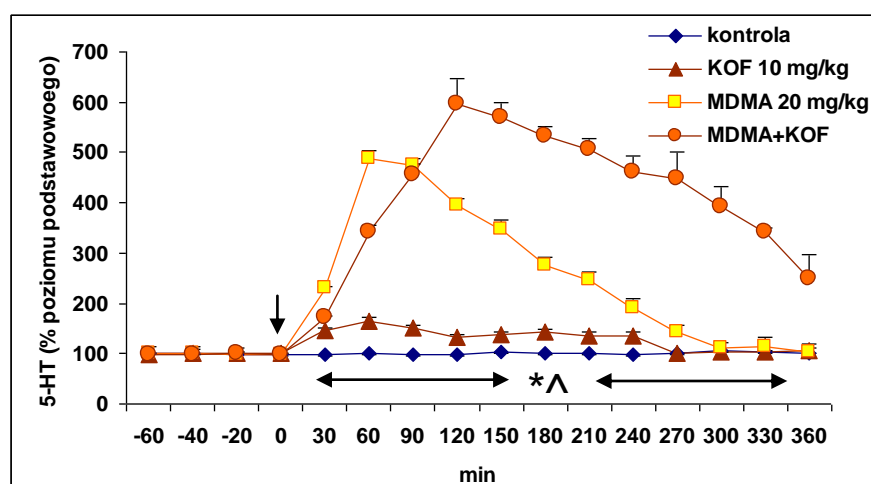
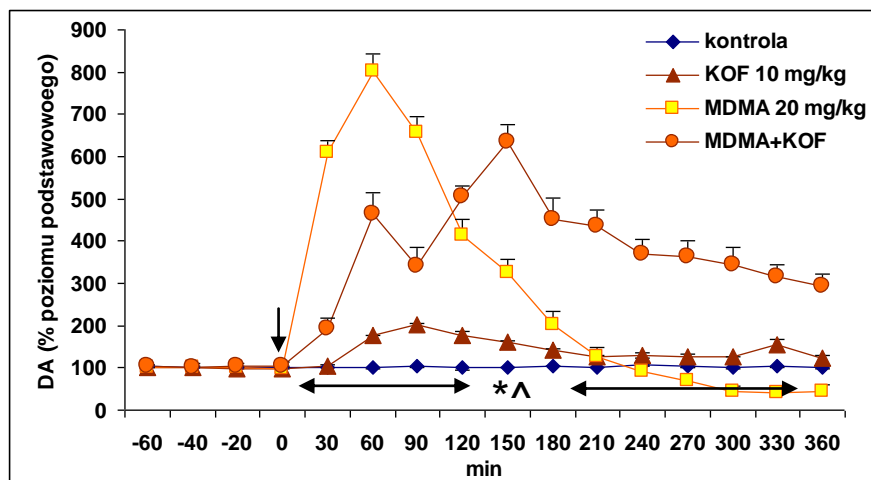


### Interakcje kofeiny z innymi psychostymulantami

Kofeina jest często stosowana w celach rekreacyjnych z innymi psychostymulantami i może prowokować lub nasilać różne niekorzystne efekty psychostymulantów. W modelach zwierzęcych stwierdzono, że kofeina potęgowała wpływ kokainy, d-amfetaminy, (3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA), metylenodioksyamfetaminy (MDA) na motorykę zwierząt, hipertermię, działanie nagradzające, śmiertelność, uszkodzenie neuronów serotoninowych [33]. Kofeina wpływała także na zmiany w uwalnianiu neuroprzekaźników wywołane innymi substancjami psychostymulującymi, np. MDMA lub metamfetaminy. Jednorazowe podanie kofeiny (10 mg/kg) nasilało uwalnianie DA i 5-HT w prążkowie myszy (Ryc. 7).



Ryc. 7. Wpływ kofeiny (10 mg/kg) na uwalnianie DA i 5-HT wywołane MDMA (20 mg/kg) w prążkowie myszy (\*  $p < 0.01$  vs kontrola; ^  $p < 0.01$  vs MDMA).



Odpowiedź na dawkę przypominającą kofeiny (10 mg/kg) i MDMA (20 mg/kg) u zwierząt otrzymujących wielokrotne podania obu związków (kofeina 10 mg/kg x 24) i MDMA (20 mg/kg x 6, podania przez dwa dni w odstępach 5-dniowych przez 3 tygodnie) była zwiększona w uwalnianiu DA lecz zmniejszona w uwalnianiu 5-HT w prążkowie myszy. Sugeruje to wywołanie sensytyzacji w układzie dopaminowym i tolerancji w układzie serotoninowym. Za zwiększanie przez kofeinę uwalniania DA wywołanego podaniem MDMA może odpowiadać blokada receptora A1. Natomiast zmniejszenie efektu MDMA przez kofeinę na uwalnianie 5-HT po podaniach chronicznych może mieć związek z negatywną interakcją receptorów A1/A2A w utworzonym kompleksie receptorowym. Mianowicie, w warunkach podwyższonego poziomu adenozyiny przez wielokrotne dawki kofeiny [22] dochodzi do hamowania funkcji receptora A1 przez receptor A2A w kompleksie; dodatkowo zmniejsza się

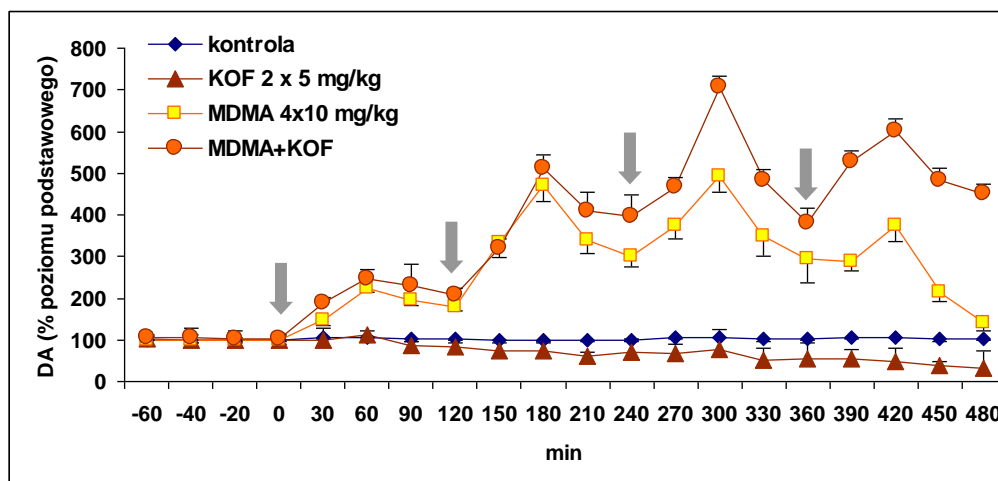
powinowactwo kofeiny do receptora A1, więc jego blokada ma mniejsze znaczenie dla uwalniania 5-HT [10]. Należy dodać, że kofeina spowodowała podobny efekt na uwalnianie DA i 5-HT wywołane przez jednorazowe i wielokrotne dawki metamfetaminy w prążkowi myszy.

W doświadczeniach *in vitro* wykonanych na skrawkach prążkowie szczura, Vanattou-Saïfoudine et al. [32] wykazali, że nieaktywne stężenia kofeiny i MDMA w łącznym podaniu spowodowały znaczny wzrost uwalniania DA. Ponieważ podobny efekt wywołało skojarzenie MDMA z antagonistą receptora A1, DPCPX lecz nie z antagonistą receptora A2A, SCH 58261, Autorzy sugerują mechanizm tego działania drogą zablokowania receptora adenozyнового A1 przez kofeinę.

### Działanie nagradzające kofeiny i jej wpływ na funkcje poznawcze

Stosunkowo niewielki w porównaniu do pochodnych amfetaminy, kokainy czy nikotyny efekt kofeiny na uwalnianie DA w strukturach limbicznych może uzasadniać słabe działanie nagradzające kofeiny w zwierzęcych modelach samopodawania. Należy podkreślić, że dotyczy ono tylko małych dawek (< 1 mg/kg) kofeiny, gdyż dawki 10-15 mg wykazują działanie awersyjne [17]. Podobne przeciwstawne działanie małych i wysokich dawek kofeiny obserwowano u ludzi, u których niskie dawki kofeiny mają działanie stymulujące, pozytywne na nastrój, a wysokie działają dysforycznie [17]. Nie obserwowano objawów uzależnienia od kofeiny [17]. Może to wynikać stąd, że w odróżnieniu od typowych psychostymulantów, kofeina podawana wielokrotnie nie powoduje pulsacyjnego uwalniania DA, co jest warunkiem rozwoju nałogu (Ryc 8).

**Ryc. 8.** Pulsacyjna stymulacja uwalniania DA w prążkowi myszy przez MDMA i brak takiego efektu po podaniu kofeiny (model „binge”). Pionowe strzałki wskazują czas kolejnego podania substancji.



Adenozyna modulując sygnalizację nerwową, pobudliwość neuronów, plastyczność synaptyczną za pomocą swoich receptorów wpływa na procesy pamięci i uczenia się. Kofeina blokując receptory adenozynowe może być użyteczna w zapobieganiu deficytom funkcji poznawczych obserwowanych w demencji. Badania epidemiologiczne wykazały odwrotną zależność pomiędzy spożywaniem kofeiny i ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera w późnym wieku [22]. Kofeina poprawiała deficyty funkcji poznawczych u ludzi po podaniu skopolaminy [31]. Zaburzeniom funkcji poznawczych u 22-miesięcznych szczurów zapobiegała kofeina lub ekstrakt brazylijskiej rośliny guarany (*Paullinia cupana*) zawierającej pochodne metyloksantyny takie jak kofeina, teofilina i teobromina [36]. Korzystny efekt na funkcje poznawcze zaburzone podaniem skopolaminy szczurom wywierała teofilina [19]. Kofeina poprawiała także pamięć poznawczą u starych szczurów podobnie jak blokada receptorów A2A, co sugeruje głównie ich rolę w tym efekcie [20]. W modelu *in vitro* stwierdzono, że kofeina i antagonisty receptora A2A zapobiegły neurotoksyczności wywołanej przez amyloid  $\beta$  [14]. Kofeina w dawkach jednorazowych i wielokrotnych zapobiegła deficytowi pamięci wywołanemu dokomorowym podaniem amyloidu  $\beta$  u myszy, co Autorzy wiążą z blokadą receptora A2A przez kofeinę [17]. Abreu i wsp. [1] sugerują, że korzystne efekty kofeiny na funkcje poznawcze u szczurów wynikają z jej działania neuroprotekcynnego drogą wzmacniania systemów antyoksydacyjnych mózgu. Kofeina podawana chronicznie zmniejszyła zaburzenia pamięci w modelu wyuczonej bezradności u myszy [21]. Przytoczone badania wskazują na znaczenie układu adenozyny w rozwoju demencji i terapeutyczne możliwości wynikające z zastosowania metyloksantyn.

W podsumowaniu można stwierdzić, że:

- ✓ Naturalny psychostymulant kofeina blokując neuromodulacyjne działanie adenozyny wpływa na poziom neuroprzekaźników mózgowych. Zależnie od dawki i częstości stosowania powoduje różne efekty związane prawdopodobnie z oddziaływaniem na heteromery receptorów A1 i A2A. Chroniczne dawki kofeiny wywołują tolerancję w układzie DA i sensytyzację w układzie 5-HT.
- ✓ Kofeina działa słabo na układ nagrody i nie wywołuje uzależnienia tak jak niektóre inne związki psychostymulujące.
- ✓ Kofeina poprawia funkcje poznawcze (modele zwierzęce i badania epidemiologiczne) wynikające prawdopodobnie z jej działania neuroprotekcynnego.

## Literatura:

1. Abreu RV, Silva-Oliveira EM, Mores MFD i wsp. Chronic coffee and caffeine ingestion effects on the cognitive function and antioxidant system of rat brains. *Pharmacol Bioch Beh* 2011, 99, 659-664
2. Andersen BT, Gillespie DG, Mi Z i wsp. Role of adenosine A(1) receptors in modulating extracellular adenosine levels. *J Pharm Exp Ther* 1999, 291, 76-80
3. Arnaud MJ. Comparative metabolic disposition of [1-Me<sup>14</sup>C]caffeine in rats, mice, and Chinese hamsters. *Drug Matab Dispos* 1985, 13, 471-478
4. Arnaud MJ. Metabolism of caffeine and other components of coffee. *Caffeine, coffee and health* (Garattini S, wyd.), Raven Press, New York, 1993, 43-95
5. Ashihara H, Crozier A. Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. *Trends in Plant Sci* 2001, 6, 407-413
6. Augusto E, Matos M, Sevigny J i wsp. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated formation of adenosine is critical for the striatal adenosine A2A receptors functions. *J Neurosci* 2013, 33, 11390-11399
7. Bonati M, Latini R, Galletti F i wsp. Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 1982, 32, 98-106
8. Chung WG, Cha YN. Oxidation of caffeine to theobromine and theophylline is catalyzed primarily by flavin-containing monooxygenase in liver microsomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 235, 685-688
9. Dixon AK, Gubutz AK, Sirinathsinghji DJS i wsp. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *Br J Pharmacol* 1996, 118, 1461-1468
10. Ciruela F, Casadó V, Rodrigues RJ i wsp. Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A<sub>1</sub> – A<sub>2A</sub> receptor heteromers. *J Neurosci* 2006, 26, 2080-2087

11. Correia-de-Sá P, Timóteo MA, Ribeiro JA. Presynaptic  $\alpha 1$  inhibitory/A<sub>2A</sub> facilitatory adenosine receptor activation balance depends on motor nerve stimulation paradigm at the rat hemidiaphragm. *J Neurophysiol* 1996, 76, 3910-3919
12. Cunha GNA, Canas PM, Melo CS i wsp. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor blockade prevents memory dysfunction caused by  $\beta$ -amyloid peptides but not by scopolamine or MK-801. *Exp Neurol* 2008, 210, 776-781
13. Cunha RA. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem Int* 2001, 38, 107-125
14. Dall'Igna OP, Porciuncula LO, Souza DO i wsp. Neuroprotection by caffeine and adenosine A<sub>2A</sub> receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *Br J Pharmacol* 2003, 138, 1207-1209
15. De Luca MA, Bassareo V, Bauer A, Di Chiara G. Caffeine and accumbens shell dopamine. *J Neurochem* 2007, 103, 157-163
16. Espinola EB, Dias RF, Mattei R, Carlini EA. Pharmacological activity of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. *J Ethnopharmacol* 1997, 55, 223-229
17. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J i wsp. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999, 51, 83-133
18. Green RW, Haas HL. The electrophysiology of adenosine in mammalian nervous system. *Prog Neurobiol* 1991, 36, 329-341
19. Jin ZL, Wen J, Wang WP, He WT. The role of theophylline in the improvement of scopolamine-induced learning and memory impairment. *Sheng Li Xue Bao* 2000, 52, 390-394
20. Lopes LV, Rebola N, Pinheiro PC i wsp. Adenosine A<sub>3</sub> receptors are located in neurons of the rat hippocampus. *NeuroReport* 2003, 14, 1645-1648

21. Machado NJ, Simões HB, Ardais i wsp. Caffeine reverts memory but not mood impairment in a depression-prone mouse strain with up-regulated adenosine A<sub>2A</sub> receptor in hippocampal glutamate synapses. *Mol Neurobiol* 2017, 54, 1552-1563
22. Maia L, de Mendonca A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 2002, 9, 377-382
23. Mogul DJ, Adams ME, Fox AP. Differential activation of adenosine receptors decreases N-type but potentiates P-type Ca<sup>2+</sup> current in hippocampal CA3 neurons. *Neuron*, 1993, 10, 327-334
24. Okada M, Kawata Y, Murakami T i wsp. Differential effects of adenosine receptor subtypes on release and reuptake of hippocampal serotonin. *Eur J Neurosci* 1999, 11, 1-9
25. Okada M, Nutt DJ, Murakami T i wsp. Adenosine receptor subtypes modulate two major functional pathways for hippocampal serotonin release. *J Neurosci* 2001, 21, 628-640
26. Ongini E, Fredholm BB. Pharmacology of adenosine A<sub>2A</sub> receptors. *Trends in Pharmacol Sci* 1996, 17, 364-372
27. Quarta D, Borycz J, Solinas M i wsp. Adenosine receptor-mediated modulation of dopamine release in the nucleus accumbens depends on glutamate neurotransmission and N-methyl-D-aspartate stimulation. *J Neurochem* 2004a, 91, 873-880
28. Quarta D, Ferré S, Solins M i wsp. Opposite modulatory roles for adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors on glutamate and dopamine in the shell of the nucleus accumbens. Effect of chronic caffeine exposure. *J Neurochem* 2004b, 88, 1151-1158
29. Palmer TM, Stiles GL. Adenosine receptors. *Neuropharmacology* 1995, 34, 683-694
30. Prediger RD, Batista LC, Takahashi RN. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors. *Neurobiol Aging* 2005, 26, 957-964

31. Riedel W, Hogervorst E, Lebourg R i wsp. Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, 122, 158-168
  
32. Vanattou-Saïfoudine N, Gossen A, Harkin A. A role for adenosine A<sub>1</sub> receptor blockade in the ability of caffeine to promote MDMA “Ecstasy”-induced striatal dopamine release. *Eur J Pharmacol* 2011, 650, 220-228
  
33. Vanattou-Saïfoudine N, McNamara R, Harkin A. Caffeine provokes adverse interactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’) and related psychostimulants: mechanisms and mediators. *Br J Pharmacol* 2012, 167, 946-959
  
34. Van Calker D, Muller M, Hamprecht B. Adenosine regulates via two different types of receptors, the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells. *J Neurochem* 1979, 33, 999-1005