
Adenosina e seus receptores: alvos para o desenvolvimento de analgésicos**Andreza Urba de Quadros ***

A adenosina é um metabólito do ATP (adenosina trifosfato), de meia vida bastante curta (cerca de 1,5 segundos) e presente em todo o organismo. Pode ser detectada em situações em que o ATP é utilizado, mas não degradado, como durante uma isquemia ou inflamação intensa (ex. sepse). Além disso, tecidos inflamados podem liberar nucleotídeos de adenina, que são convertidos em adenosina pelas ecto-nucleotidases CD39 e CD73 em células como plaquetas, mastócitos, endotélio e neurônios. A adenosina é um metabólito intermediário em diversas vias bioquímicas, participando do controle de funções homeostáticas, como função coronariana, respiratória, renal, plaquetária, controle do tônus vascular sistêmico e lipólise.

O papel da adenosina na dor foi observado pela primeira vez no século passado na década de 70 e ampliado na década de 80, com estudos utilizando administração sistêmica e espinal de agonistas dos receptores de adenosina. Na década de 90, esses receptores foram identificados em nervos periféricos, e seu papel em modelos experimentais de dor neuropática começou a ser estudados. Encorajados pelos resultados pré-clínicos, os pesquisadores levaram a investigação dos efeitos analgésicos da adenosina para o leito, aplicando-a em testes clínicos para dores perioperatórias. Os resultados, no entanto, não foram os esperados e, infelizmente, 25 anos depois ainda não temos uma palavra final sobre a ação da adenosina no sistema nociceptivo. Neste editorial, trazemos alguns dos dados já descritos a esse respeito.

Receptores de adenosina

A adenosina exerce seus efeitos por meio dos receptores metabotrópicos A1, A2a, A2b e A3. A estimulação dos receptores A1 causa inibição de células nervosas, além de estar diretamente relacionada aos efeitos da adenosina no coração, vasoconstrição e regulação da função renal. Já os receptores A2a são sensores de uma inflamação tecidual excessiva, e conhecidos pelo seu importante efeito anti-inflamatório e de resolução da inflamação. Nesse contexto, reduzem reações flogísticas, a síntese de citocinas proinflamatórias e a adesão de neutrófilos. Também causam aumento da comunicação neuronal, vasodilatação coronariana e ação antiplaquetária, além de ter efeito anti-psicótico. Os receptores A2b são bastante similares aos A2a, embora sejam os menos caracterizados até o momento. São encontrados em mastócitos e têm sido relevantes no tratamento da asma. Os receptores A3 são os mais difíceis de definir, pois apresentam uma imensa variedade de efeitos, inclusive efeitos completamente opostos descritos na literatura.

Fármacos com alvo nos receptores de adenosina têm sido desenvolvidos nos últimos anos para condições diversas, como injúria de isquemia/reperfusão, hipertensão pulmonar refratária primária, doença de Parkinson, epilepsia, asma, doenças inflamatórias intestinais e outras.

Mas qual seria o papel de cada receptor na dor? E o que temos de fármacos desenvolvidos até agora nesse sentido?

Receptores A1 (A1R): antinociceptivos

A sinalização dos receptores A1 envolve a inibição de AMP/PKA e interações com canais de Ca²⁺ e K⁺ via G_{ai}, além de interações da via PLC/IP3/DAG com G_α ou subunidades βγ, sendo regulado por β-arrestina. Estão expressos em terminações nervosas sensoriais em camadas superficiais do corno dorsal da medula espinal, além de estruturas supra-espinais e de células microgliais.

Desde a década de 70, vários estudos vêm demonstrando a eficácia de AGONISTAS de A1R em modelos experimentais de dores pós-incisional inflamatória

(administração de formalina ou carragenina) e neuropática (SNL, CCI, diabética). Esses resultados encorajaram a realização de testes clínicos com a administração intravenosa e intratecal de adenosina em período perioperatório. Infelizmente, esses testes revelaram a ineficácia analgésica da adenosina na dor pós-cirúrgica ginecológica ou dental. Entretanto, um relato mais recente mostra que a administração intratecal de adenosina em pacientes com síndrome da dor crônica regional reduz tanto a alodinia como a hiperalgesia, embora pareça não afetar a dor espontânea.

Entretanto, independente dos resultados, o desenvolvimento de agonistas sistêmicos de A1R é um desafio, limitado a seus efeitos adversos nos sistemas cardiovascular, respiratório e no sistema nervoso central. Por exemplo, o CPA (agonista de A1R), embora reduza significativamente a dor diversos modelos experimentais, também causa queda da pressão arterial. Buscando resolver esse impasse, agonistas parciais desse receptor têm sido desenvolvidos, baseando-se na diferença de densidade do receptor em diferentes tecidos e de sua sinalização aos sistemas efetores, em busca de maior seletividade para determinada ação. Nesse sentido, dois agonistas parciais, o MCPA e o 2"dCPA, vêm demonstrando atividade de agonista total na analgesia durante a dor neuropática. Outra opção ainda é o desenvolvimento de agonistas alostéricos, que permitam o aumento da ligação e efeito do agonista endógeno em tecidos específicos. O TRR469, por exemplo, é um potente modulador alostérico de A1R, capaz de aumentar a potência da adenosina em até 33 vezes e de reduzir a dor em modelos experimentais de dor aguda e neuropática.

Receptores A2a: papel ambíguo

A sinalização desse tipo de receptor envolve a geração de AMPc mediada por proteína G, com ativação de PKA e outros eventos a seguir na via (*downstream*) como a ativação de CREB e ERK1/2. O receptor também é internalizado por β -arrestina.

O receptor A2a é expresso periféricamente em células imunes/inflamatórias, mediando principalmente ações anti-inflamatórias e de resolução da inflamação. É expresso também em algumas regiões cerebrais, em terminais pré- e pós-sinápticos dos neurônios e nas células da glia. Estão envolvidos com efeitos neuroprotetores em doenças degenerativas.

Seu papel na dor ainda é ambíguo. Durante os anos 90, acreditava-se que o receptor A2a era pró-nociceptivo, mas apesar de estudos consistentes nesse sentido, há também relatos concretos de ações antinociceptivas.

A idéia de que o receptor A2a é pró-nociceptivo foi apoiada inicialmente pelo efeito do ANTAGONISTA SCH58261 como antinociceptivo em diversos modelos experimentais de dor, tanto quando administrado sistemicamente, como pela via intratecal. Além disso, a deleção de A2a resulta em menor resposta a estímulos dolorosos inflamatórios ou neuropáticos, além de menor expressão de marcadores de ativação neuronal.

Estudos mais recentes, no entanto, demonstram a expressão de A2a na lâmina II do corno dorsal da medula espinal, tendo papel crucial no controle de correntes dos canais glutamatérgicos NMDA. Dois estudos relatam a eficácia antinociceptiva de AGONISTAS de A2a, ATL13 e CGS21680, por até 4 semanas em modelos de neuropatia periférica. Além de reduzir a dor, o tratamento também resultou em aumento da liberação de IL-10, redução da expressão de marcadores de ativação glial e da liberação de TNF α por estas células, bem como redução da ativação de PKA e PKC.

Receptores A2b: ambíguo

A ativação desses receptores leva ao aumento de AMPc, ativação de PKA e eventos *downstream* via G α s, e ativação da via PLC/IP3/DAG e eventos subsequentes via G α q, além de alterações na transcrição gênica. A internalização de A2b é mediada por β -arrestina.

Na periferia, são expressos em células imunes/inflamatórias e, ao contrário de A2a, sua ativação resulta na potencialização de respostas inflamatórias. No sistema nervoso central e medula espinal, a expressão de A2a é baixa, mas significativa em astrócitos. A adenosina tem uma afinidade menor por esse tipo de receptores em relação aos outros três, o que torna A2b mais importante em situações onde a adenosina está particularmente elevada, como hipóxia, isquemia e inflamação.

Há um número limitado de publicações à respeito do efeito da modulação de A2b na dor, o que reflete também o fato de este ser o receptor mais recentemente identificado. O primeiro relato mostra que um ANTAGONISTA de A2b promove antinocicepção quando administrado em animais submetidos a modelos experimentais de dor aguda. Em seguida, pode-se observar o efeito do ANTAGONISTA PSB115 em reduzir a dor e o edema causados pela formalina. Ao que parece, A2b tem um papel periférico pró-nociceptivo e pró-inflamatório. Mas em modelos de dor neuropática, o oposto acontece. O tratamento com um AGONISTA de A2b, BAY606583 produz reversão de longa duração na alodinia causada pelo modelo de neuropatia CCI.

Receptores A3: antinociceptivo

Sua sinalização envolve a inibição de AMP e PKA via Gai, interações com a via PLC/IP3/DAG, sinalização via Gai e Gq e interações com a via PI3K/MEK/ERK via subunidades $\beta\gamma$. O receptor também é internalizado por β -arrestina.

É expresso em diversos órgãos periféricos, e em baixos níveis no sistema nervoso central e células da glia.

Os receptores A3 parecem ter um efeito antinociceptivo na medula, uma vez que a administração intratecal de um AGONISTA de A3, IB-MECA, resulta em redução da dor. Vários estudos recentes têm mostrado evidências convincentes disso, demonstrando a eficácia de AGONISTAS seletivos de A3 em modelos experimentais de dor aguda e crônica. Experimentalmente, IB-MECA, por exemplo, é tão eficaz quanto a morfina, a gabapentina e a amitriptilina no tratamento da dor neuropática, inclusive a causada por quimioterápico. Outro composto relevante é o MRS5698, também eficaz no tratamento da dor neuropática, mas não em dores agudas. Os receptores A3 parecem também estar envolvidos em vias descendentes inibitórias da dor (serotoninérgicas e noradrenérgicas), além de modular correntes gabaérgicas em interneurônios.

Dentre os mecanismos responsáveis pelos efeitos antinociceptivo da ativação de A3, está a inibição de NFkB, MAPKs e a consequente redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumento de anti-inflamatórias.

Além dos efeitos citados, a adenosina está envolvida ainda na analgesia promovida por procedimentos não farmacológicos, como a acupuntura, o exercício físico e a estimulação elétrica transcutânea.

O foco principal para o desenvolvimento de novas drogas tendo como alvo os receptores de adenosina, até o momento, tem sido em A1R, devido ao seu perfil antinociceptivo em vários modelos de dor e sua completa caracterização. Embora sistemicamente o efeito de agonistas de A1R possa ser limitado por efeitos adversos (cardiovasculares e motores), o aumento da seletividade ao receptor ou desenvolvimento de agonistas parciais ou ainda de moduladores alostéricos, têm provado ser uma excelente saída, garantindo a eficácia.

Agonistas de A2a apresentam alguns efeitos pró-nociceptivos periféricos, mas também atuam sobre as células do sistema imune, suprimindo a inflamação e a sinalização glial, podendo ser também úteis no tratamento da dor inflamatória e neuropática, embora ainda tenham papel ambíguo e precisem de mais estudos para se definir um perfil. O mesmo vale para os agonistas de A2b, que exibem efeitos pró-inflamatórios periféricos, mas também antinociceptivos na medula, semelhante aos agonistas de A2a.

Embora a clonagem dos receptores de adenosina não seja recente, pouco se avançou nos últimos anos no sentido de definir os perfis farmacológicos desses receptores. São necessários testes pré-clínicos mais rigorosos para um consenso. Apesar disso, é um campo aberto a muito estudo, inclusive clínico, uma vez que a adenosina já é utilizada em algumas situações, mas não na dor.

Nossa busca por melhores tratamentos para a dor continua...

Principais referências bibliográficas

- Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience*. 2015 Oct 21. pii: S0306-4522(15)00950-1. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.031.
- Suvarna B. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2013 Jan-Mar;11(41):96-101.

* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP e, atualmente, desenvolve suas atividades na Universidade de Nottingham