

# O Sistema Adenosina como Alvo na Busca de uma Nova Classe de Anti-Hipertensivos

*The Adenosine System as a Target in the Search for a New Class of Antihypertensives*

Roberto Jorge da Silva Franco<sup>1</sup>

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Campus de Botucatu Faculdade de Medicina,<sup>1</sup> Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeito Anti-Hipertensivo de Novos Agonistas do Receptor de Adenosina em Ratos Espontaneamente Hipertensos

As complicações cardiovasculares (CV) são um dos principais fatores de mortalidade precoce no atual cenário mundial e tornaram-se grande desafio na busca do controle de sua ascensão tanto nos países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos. Tornou-se assim de imensa importância procurar diferentes possibilidades terapêuticas e tratamentos para o crescente fardo das doenças CVs. Os receptores de adenosina (AR) podem ser uma ferramenta inovadora de escolha na compreensão do mecanismo de sinalização que pode levar às complicações CVs.

A mediação da adenosina envolve a ativação de uma família de quatro AR acoplados à proteína G: A1, A2A, A2B e A3. O A3AR é o único subtipo de adenosina a ser super-expresso em células inflamatórias e cancerígenas, tornando-se assim um alvo potencial para terapia. A3AR apresentou uma natureza dupla sob diferentes condições fisiopatológicas e pode ser protetor/prejudicial em condições isquêmicas, pró/anti-inflamatório e pró/antitumoral dependendo nos sistemas investigados. Até recentemente, o maior e o desafio mais intrigante foi entender se, e em quais casos, agonistas A3 seletivos ou antagonistas seriam a melhor escolha.<sup>1</sup>

O nucleosídeo purina adenosina foi identificado como um importante regulador local da função tecidual, particularmente quando o fornecimento de energia celular não consegue atender o aumento das concentrações de adenosina sob condições metabólicas desfavoráveis. A hipóxia tecidual, por exemplo, leva a uma maior quebra de ATP e a um aumento da demanda de geração de adenosina. Esses receptores diferem em 1) sua afinidade pela adenosina, 2) o tipo de proteínas G a ser recrutado e, finalmente, 3) as vias de sinalização a jusante ativadas nas células-alvo. A1 e A3ARs inibem a regulação da atividade da adenil ciclase (AC), enquanto a ativação dos subtipos A2A e A2BAR estimula AC, ao que leva a aumentos nos níveis de AMP cíclico.<sup>1</sup>

## Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Mortalidade; Anti-Hipertensivos; Hipertensão; Adenosina

**Correspondência:** Roberto Jorge da Silva Franco •  
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Câmpus de Botucatu  
Faculdade de Medicina – Av. Professor Montenegro, s/n. CEP 18618-687,  
Botucatu, SP – Brasil  
E-mail: roberto.js.franco@unesp.br  
Artigo recebido em 27/02/2024, revisado em 20/03/2024,  
aceito em 20/03/2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20240129>

Os ARs estão amplamente distribuídos por todo o corpo e o fato de estarem presentes basicamente em todas as células principalmente nos vasos, pulmões, rins, coração e partes do cérebro que torna um alvo interessante para intervenção farmacológica em muitas condições fisiopatológicas ligadas ao aumento níveis de adenosina. Há evidências que os A3ARs melhoram a capacidade antioxidante celular, assim contribuindo para a vasoproteção e redução da cardiopatia morte de miócitos e apoiando fortemente uma resposta cardioprotetora dependente de A3AR.<sup>1</sup>

Nesse número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia<sup>2</sup> foram avaliados novos compostos N-acilidrazona que atuam sobre o sistema adenosina, compostos contendo selênio. Em particular, foi selecionado o LASSBio-2062 com ação agonista, vasodilatador potente através da ativação AR A3 e dos canais K.

O LASSBio-2062 (30  $\mu\text{mol/kg}$ ) reduziu a pressão arterial média em ratos SHR de  $124,6 \pm 8,6$  para  $72,0 \pm 12,3$  mmHg ( $p < 0,05$ ). A ativação do receptor de adenosina subtipo A3 e dos canais de potássio parece estar envolvida no efeito anti-hipertensivo do LASSBio-2062. Em conclusão o novo agonista do receptor de adenosina e ativador dos canais de potássio é um potencial agente terapêutico para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Entre as diversas funções biológicas promovidas pelo selênio, tem sido descrita a ação antioxidante.<sup>3</sup> A ativação dos AR A3 influencia a atividade dos canais de  $K^+$ , especialmente dos canais de potássio sensíveis a ATP, podendo induzir sua abertura,<sup>4</sup> o que resulta em hiperpolarização e conseqüente bloqueio dos canais de  $Ca^{2+}$ . A redução do influxo de cálcio leva à menor concentração intracelular de cálcio e resulta em vasodilatação.<sup>5</sup>

A ocorrência de bradicardia após administração intravenosa de LASSBio-2062 pode ser benéfica devido à ausência das características de taquicardia reflexa de muitos medicamentos vasodilatadores que, além disso, causam retenção de volume necessitando associação de betabloqueador e diurético.

Este estudo sugere que o sistema adenosina pode ser uma nova classe de anti-hipertensivos no arsenal de medicamentos no tratamento da hipertensão arterial. Um dos predicados para o benefício dos anti-hipertensivos não pode ser atribuído somente à redução da pressão arterial. Devem ter também efeitos pleiotrópicos de proteção endotelial e de órgãos alvo presente no LASSBio-2062<sup>2</sup> pelas suas características antioxidantes, anti-inflamatórias e atenuação da aterosclerose.

A maioria da ação dos anti-hipertensivos estão associado a bloqueio ou antagonismo dos sistemas hipertensores. Tentativas de vasodilatação foram feitas com agonistas da angiotensina 1-7<sup>6</sup> possivelmente alamandina compostos que se contrapõem ao

vasoconstritor angiotensina II. Ação agonista do receptor de adenosina para promover vasodilatação e reduzir a pressão arterial em humanos hipertensos é um desafio do LASSBio-2062 para consolidar-se como nova classe de anti-hipertensivos.

## Referências

1. Borea PA, Varani K, Vincenzi F, Baraldi PG, Tabrizi MA, Merighi S, et al. The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacol Rev*. 2015;67(1):74-102. doi: 10.1124/pr.113.008540.
2. Rocha BS, Silva JS, Pedreira JGB, Montagnoli TL, Barreiro EJ, Zapata-Sudo G. Efeito Anti-Hipertensivo de Novos Agonistas do Receptor de Adenosina em Ratos Espontaneamente Hipertensos. *Arq Bras Cardiol*. 2024; 121(2):e20230405. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230405>.
3. Meotti FC, Nogueira CW. Ações Biológicas de Compostos de Selênio e Telúrio: Efeitos Tóxicos sobre o Sistema Nervoso Central. *Cienc Nat*. 2003;25(25):163-88. doi: 10.5902/2179460X27244.
4. Brayden JE. Functional Roles of KATP Channels in Vascular Smooth Muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(4):312-6. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03650.x.
5. Silva AM, Silva DP, Santos RA, Sinisterra RD. Therapeutic uses for angiotensin. *Expert Opin Ther Pat*. 2016;26(6):669-78. doi: 10.1080/13543776.2016/1179283.
6. Machado-Silva A, Passo-Silva D, Santos RA, Sinisterra RD. Therapeutic uses for angiotensin 1-7. *Expert Opin Therapeutic Patients* 2016, 26(6): 669-678. doi: 10.1080/13543776.2016/1179283

