

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA MODULAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO EM PATOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

JÚLIA LEÃO BATISTA SIMÕES¹, MARGARETE DULCE BAGATINI²

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 foi o sétimo coronavírus identificado com capacidade de infecção humana, patógeno responsável pela doença de coronavírus 2019 (COVID-19) (JIN *et al.*, 2020). A rápida resposta da comunidade médica e científica permitiu o entendimento inicial da doença e reconhecimento das manifestações clínicas. O resultado do genoma viral sequenciado permitiu verificar que há 75 a 80% de similaridade a outro patógeno previamente identificado como síndrome respiratória aguda severa coronavírus (SARS-CoV), no entanto, por mais que ambos utilizem o mesmo mecanismo para infecção celular, o novo coronavírus primeiramente invade as células epiteliais das vias aéreas superiores. Além disso, o sequenciamento facilita o desenvolvimento da transcriptase reversa, por meio da reação em cadeia da polimerase, o qual permite detectar rapidamente o vírus (PERLMAN, 2020).

Os sintomas mais comuns são febre, tosse, dispneia, mialgia, dor de garganta e faringite. No entanto, alguns também apresentaram cefaléia, diarreia e rinorreia. Ademais, doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes mellitus (DM) são as doenças subjacentes com relação ao quadro mais severo da doença como a Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS) (LAI *et al.*, 2020), associada à mortalidade (JIN *et al.*, 2020). Assim, destacando os casos graves da COVID-19, a fisiopatologia está intimamente associada a um processo inflamatório exacerbado e generalizado, o qual é responsável por desencadear patologias em diferentes órgãos (HU *et al.*, 2020).

Nessa ótica, embora o SARS-CoV-2 possa infectar diretamente tecido respiratório, renal, cardíaco, neuronal, entre outros, a tempestade de citocinas é destacada como uma forma indireta de atingir de forma sistêmica o organismo. Somado a isso, o processo de hipóxia ou lesão de outros órgãos podem gerar insuficiências e desencadear quadros fatais (WANG *et al.*, 2020). No processo de injúria celular, além do ciclo positivo de liberação de citocinas, o ATP extracelular tem a concentração elevada e participando da ativação de receptores de nucleotídeos de adenina, como P2X7 (PACHECO; FARIA, 2020). Esse componente do sistema purinérgico é destacado em

¹ Estudante de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: julialeobatistasimoes@gmail.com

² Doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica Toxicológica, docente da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: margarete.bagatini@uffs.edu.br

diversos processos inflamatórios e sua modulação está intimamente associada à redução de quadros inflamatórios e lesivos.

Nessa ótica, a adenosina (Ado), produto da decomposição do ATP, também atua nessas patologias e apresenta ação imunossupressora primária por meio da inibição da proliferação de células T e da liberação de citocinas pró-inflamatórias (ANTONIOLI *et al.*, 2019; LE *et al.*, 2019). Isso ocorre devido à hidrólise do ATP no meio extracelular por meio da ação da ectonucleotidases NTPDase em adenosina 5'-difosfato (ADP) e ADP em adenosina monofosfato (AMP). Por conseguinte, a ecto - 5' - nucleotidase converte AMP em Ado que por fim é degradada à inosina pela ação da adenosina desaminase (ADA) (LE *et al.*, 2019). Dessa forma, o ATP e a Ado são visados como moléculas sinalizadoras e atuantes imunomodulação, bem como a regulação desses componentes e dos respectivos receptores e enzimas, podem contribuir para redução dos danos gerados pela COVID-19 e o desfecho em prognósticos melhores da doença.

2 OBJETIVOS

Confeccionar revisões de literatura sobre a temática da COVID-19 e o sistema purinérgico, destacando patologias emergentes e intimamente associadas a pandemia de infecção pelo SARS-CoV-2.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio de buscas nas bases de dados *National Library of Medicine* e o Portal CAPES, por meio dos descritores “COVID-19”, “purinergic”, “SARS-CoV-2”, “therapy” e utilizando o operador booleano AND.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a realização desse projeto foi possível a publicação de três artigos como primeira autora em revistas internacionais com qualis superior a A2, bem como um artigo em processo de aceite pela *International Immunopharmacology* (A1) sobre a modulação purinérgica na lesão pulmonar e no processo de coagulação da COVID-19. Nessa ótica, na temática de doenças neurodegenerativas, foram desenvolvidos os artigos: “Purinergic Signaling of ATP in COVID-19 Associated Guillain-Barré Syndrome” (SIMÕES; BAGATINI, 2021) publicado no *Journal of Neuroimmune Pharmacology* (A2) e o “Anti-inflammatory Therapy by Cholinergic and Purinergic Modulation in Multiple Sclerosis Associated with SARS-CoV-2 Infection” (SIMÕES *et al.*, 2021) publicado pela *Molecular Neurobiology* (A1). Somado a isso, publicado na *Journal of Immunology Research* (A2), o artigo “Potential Therapeutic Role of Purinergic Receptors in Cardiovascular

Disease Mediated by SARS-CoV-2” (DOS ANJOS *et al.*, 2020) destacando o potencial terapêutico do sistema purinérgico em doenças cardiovasculares na infecção pelo SARS-CoV-2.

No processo de infecção viral, o envolvimento do sistema imunológico e do sistema purinérgico é fundamental no combate e recuperação do organismo. Contudo, com uma replicação acelerada, o SARS-CoV-2 pode sobrecarregar o sistema imune e propiciar a liberação exagerada e descontrolada de citocinas, caracterizando a tempestade de citocinas (LAI *et al.*, 2020). Essas citocinas sinalizam o aumento da concentração de ATP no meio extracelular, que é capaz de aumentar a sinalização purinérgica por meio de sua ligação ao P2X7R, estimulando a liberação de mais citocinas pró-inflamatórias (PACHECO; FARIA, 2021; LE *et al.*, 2019). Os casos mais graves de COVID-19 que apresentam pneumonia, hipóxia e SARS também apresentam uma resposta hiperinflamatória, portanto, é evidente que o papel da inflamação se tornou patológico.

Somado a isso, as respostas imunes desenvolvidas pelo hospedeiro à invasão viral são os principais mecanismos das doenças cardiovasculares em infectados pelo SARS-CoV-2. Assim, destaca-se o dano miocárdico, os processos inflamatórios, a liberação extensa de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e a ativação de células imunes (WANG *et al.*, 2020). Esta exacerbação do sistema imunológico gera a tempestade de citocinas que é responsável pelo aumento dos níveis de IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), IP-10, MCP-1 e proteína inflamatória macrofágica 1-alfa (MIP-1 α), sugerindo um processo inflamatório sistêmico em pacientes criticamente enfermos (HU *et al.*, 2020).

Dessa forma, o eixo central que guia a temática dos trabalhos é o processo inflamatório exacerbado desencadeado pela tempestade de citocinas e potencializado pela sinalização purinérgica em infectados pelo SARS-CoV-2 (HU *et al.*, 2021; LAI *et al.*, 2020). Nessa ótica, em um contexto neurológico, a persistência de níveis elevados de moléculas pró-inflamatórias pode propiciar a degeneração da mielina e agravar a esclerose múltipla (EM) - ou mesmo desencadear a manifestação da doença. Já em casos leves de COVID-19, essa exacerbação pode ser temporária, mas aumentando o risco de recorrência ou progressão da doença (SIMOES *et al.*, 2021). Além disso, essa infecção também está relacionada a doenças autoimunes e neurodegenerativas como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), desencadeando o próprio ataque ao tecido neuronal (SIMOES, BAGATINI, 2021).

No cenário de pandemia de COVID-19, o desenvolvimento de imunoterapias torna-se uma prioridade, fato exacerbado pelo acometimento neuronal do SARS-CoV-2, haja vista que o envolvimento do cérebro aumenta o nível de letalidade e pode desencadear comorbidades (WANG *et al.*, 2020). Nessa ótica, os sintomas neurológicos, que vão desde perdas sensoriais até doenças cerebrovasculares, são destacados na literatura como associados à ação do SARS-CoV-2 no tecido neural. Somado a isso, na EM, o tratamento com imunossuppressores e corticosteroides por longos

períodos pode influenciar a resposta imune e pode levar a casos complicados de COVID-19 (SIMÕES *et al.*, 2021). Da mesma maneira, destacando a SBG e suas variantes, terapias adjuvantes e alternativas que reduzam a inflamação sistêmica sem propiciar a imunossupressão, bem como melhoram o prognóstico da COVID-19, são necessárias (SIMÕES; BAGATINI, 2021).

Nessa perspectiva, destaca-se o uso de antagonistas P2X7, agonistas ACh e agonistas do receptor P1 ou maior biodisponibilidade da Ado na EM e na SGB, haja vista que o bloqueio reduz a inflamação neuronal e a atividade microglial (SIMÕES *et al.*, 2021). Além disso, a inibição do P2X7 também parece ser eficaz em casos de hipóxia e isquemia de reperfusão. Outros componentes também podem ser modulados, como o P2Y2 que é fortemente estudado na isquemia miocárdica e o bloqueio de P2X1R, P2X4R, P2X7R, P2Y1R e P2Y2R são visados como terapia em lesão miocárdica, enquanto agonistas direcionadas a A2AR, A1R e A3R na insuficiência cardíaca e disfunção cardíaca parecem ser promissoras (DOS ANJOS *et al.*, 2020).

Dessa forma, compreende-se que a supressão do ATP extracelular pode ser uma estratégia para inibir a sinalização purinérgica nos receptores P2, enquanto os níveis aumentados de Ado parecem reduzir a resposta imune (DALE, 2021). Essas intervenções podem reduzir o dano inflamatório sistêmico às células e tecidos, prevenindo a progressão da doença e modulando a resposta imune. Assim, o Ado sinaliza A2AR e A2BR, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e estimulando a secreção de citocinas antiinflamatórias, como a IL-10, modulando as ações protetoras e antiinflamatórias, tanto no ambiente extracelular quanto no citosol (LE *et al.*, 2019).

5 CONCLUSÃO

Em suma, considerando que: a) A infecção pelo SARS-CoV-2 é capaz de afetar diferentes órgãos pela tempestade de citocinas e está envolvida em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e do próprio trato respiratório; b) Já se conhece a interação entre o sistema purinérgico e o sistema imune, porém poucos trabalhos científicos foram realizados que elucidem os mecanismos e os benefícios no tratamento da COVID-19; c) Faz-se necessário o desenvolvimento de terapias complementares de baixo custo; d) Torna-se de fundamental importância aprofundar o conhecimento a respeito da COVID-19 e suas complicações a fim de dispor uma nova terapêutica e diminuir as complicações e as taxas de mortalidade; o presente projeto apresentou resultados promissores sobre a relação entre o sistema purinérgico e diferentes patologias envolvidas na COVID-19, agregando a base teórica de possíveis terapias adjuvantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DALE N. Real-time measurement of adenosine and ATP release in the central nervous system. *Purinergic Signal*. 2021 Mar;17(1):109-115. doi: 10.1007/s11302-020-09733-y. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025425; PMCID: PMC7954901.
- DOS ANJOS F, SIMÕES JLB, ASSMANN CE, CARVALHO FB, BAGATINI MD. Potential Therapeutic Role of Purinergic Receptors in Cardiovascular Disease Mediated by SARS-CoV-2. *J Immunol Res*. 2020 Dec 1;2020:8632048. doi: 10.1155/2020/8632048. PMID: 33299899; PMCID: PMC7709498.
- HU B, HUANG S, YIN L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. Janeiro de 2021; 93 (1): 250-256. doi: 10.1002 / jmv.26232. Epub 2020, 30 de setembro. PMID: 32592501; PMCID: PMC7361342.
- JIN, X. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 2020.
- LAI, C.-C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 55, n. 3, p. 105924, 2020.
- LE, T.-T. T. et al. Purinergic Signaling in Pulmonary Inflammation. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 1633, 2019.
- SIMÕES JLB, BAGATINI MD. Purinergic Signaling of ATP in COVID-19 Associated Guillain-Barré Syndrome. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Mar;16(1):48-58. doi: 10.1007/s11481-020-09980-1. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462776; PMCID: PMC7813171.
- SIMÕES JLB, DE ARAÚJO JB, BAGATINI MD. Anti-inflammatory Therapy by Cholinergic and Purinergic Modulation in Multiple Sclerosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Mol Neurobiol*. 2021 Jul 11:1–22. doi: 10.1007/s12035-021-02464-0. Epub ahead of print. PMID: 34247339; PMCID: PMC8272687.
- PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 760–762, 2020.
- WANG T, DU Z, ZHU F, CAO Z, AN Y, GAO Y, JIANG B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32171074; PMCID: PMC7270177.
- PACHECO PAF, FARIA RX. The potential involvement of the P2X7 receptor in the pathogenesis of COVID-19: a new therapeutic target? *Scand J Immunol*. February 2021; 93(2): e12960. doi: 10.1111 / sji.12960. Epub 2020, September 8th. PMID: 32797724; PMCID: PMC7461012.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Sistema purinérgico; ATP; Inflamação.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2020-0286.

Financiamento: UFFS.