



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação

**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



ANA PAULA ANDINO COSTA

## REVISÃO DE LITERATURA: PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO EM PROCESSOS NEUROINFLAMATÓRIOS

Campo Grande – MS

2022



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação

**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



ANA PAULA ANDINO COSTA

## REVISÃO DE LITERATURA: PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO EM PROCESSOS NEUROINFLAMATÓRIOS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Banca Examinadora do  
Curso de Ciência Biológicas -  
Bacharelado da Universidade Federal  
de Mato Grosso do Sul (UFMS) como  
exigência parcial para a obtenção do  
título de Bacharel em Ciências  
Biológicas, sob a orientação do Prof.  
Dr. Jeandre Augusto dos Santos  
Jaques.

Campo Grande – MS

2022

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela força e energia durante meu processo de formação.

A instituição de ensino Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e sua equipe de professores, coordenadores e técnicos pelos ensinamentos acadêmicos e experiências profissionais e pessoais que levarei para a vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jeandre Augusto dos Santos Jaques e colegas de laboratório pelo auxílio na elaboração do projeto e disposição de ensinar e tirar dúvidas.

A meus pais Paulo Costa e Maria de Lourdes, meu irmão Lucas, meus avós Eliezer e Felisberta, meus primos, tios e tias maternos e paternos pelo apoio incansável nos momentos de desânimo.

Aos meus amigos e colegas, Rafa, Mila, Thays, Tiago e Laura, pelas muitas risadas e por me ensinarem todos os conteúdos que eu não entendia, sem vocês a experiência não teria sido tão boa quanto foi.

## RESUMO

O ATP é conhecido principalmente por seu papel metabólico em ambiente extracelular e intracelular. O sistema purinérgico destaca o papel do ATP em ambiente extracelular como molécula sinalizadora em diferentes órgãos e tecidos. Os componentes desse sistema estão presentes nas células imunes e podem atuar de forma diversificada. No sistema nervoso central participam de processos neuroinflamatórios por meio das células imunes presentes na região. Auxiliam na liberação de componentes inflamatórios (citocinas) e são agentes de resposta ao causador de distúrbio, como por exemplo, um tecido com mau funcionamento. Essa ação em um período extenso contribui para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Tendo em vista a existência da participação do sistema purinérgico nesses processos neuroinflamatórios, o trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura a fim de abordar o que vem sendo pesquisado acerca do tema. O levantamento bibliográfico foi referente aos períodos de 2018 a 2022, com a busca dos artigos nas plataformas PubMed, Science Direct e Google Acadêmico. Foram selecionados um total de 20 trabalhos, os quais tiveram suas informações agrupadas em 6 categorias: 3.1 Sistema purinérgico e neuroinflamação; 3.2 Receptores P2X7 e P2X4 em condições neuroinflamatórias; 3.3 Receptores P2Y12 e seu papel em neuroinflamações; 3.4 Receptores de adenosina A1 e A2A em neuroinflamações; 3.5 Ectonucleotidases e neuroinflamação. Os resultados apontam para a prevalência de estudos focados no receptor P2X7 e nos receptores de adenosina, com a necessidade de maiores estudos sobre os outros receptores e enzimas do sistema. Em relação a neuroinflamação, grande parte das pesquisas focaram principalmente nas doenças de Parkinson e Alzheimer. Há novos estudos sobre a ação cooperativa entre os componentes do sistema purinérgico. A sinalização purinérgica é um mecanismo importante para resposta neuroinflamatória e apresenta um potencial terapêutico a ser explorado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neuroinflamação; Sistema Nervoso Central; Sinalização Purinérgica.

## **ABSTRACT**

ATP is mainly known for its metabolic role in extracellular and intracellular environment. The purinergic system highlights the role of ATP in the extracellular environment as a signaling molecule in different organs and tissues. The components of this system are present in immune cells and can act in different ways. In the central nervous system, they participate in neuroinflammatory processes through the immune cells in the region. They assist in the release of inflammatory components (cytokines) and are agents of response to the cause of disturbance, such as a malfunctioning tissue. This action over an extended period contributes to the development of neurodegenerative diseases. Considering the existence of participation of the purinergic system in these neuroinflammatory processes, the goal of this work is to carry out a literature review in order to address what has been researched on the subject. The bibliographic survey referred to the periods from 2018 to 2022, with the search for articles on PubMed, Science Direct and Google Scholar platforms. A total of 20 works were selected, which had their information grouped into 6 categories: 3.1 Purinergic system and neuroinflammation; 3.2 P2X7 and P2X4 receptors in neuroinflammatory conditions; 3.3 P2Y12 receptors and their role in neuroinflammation; 3.4 A1 and A2A adenosine receptors in neuroinflammation; 3.5 Ectonucleotidases and neuroinflammation. The results point to the prevalence of studies focused on the P2X7 receptor and adenosine receptors, with the need for further studies on other receptors and system enzymes. Regarding neuroinflammation, much of the research has focused mainly on Parkinson's and Alzheimer's diseases. There are new studies on the cooperative action between the components of the purinergic system. Purinergic signaling is an important mechanism for the neuroinflammatory response and has therapeutic potential to be explored.

**KEYWORDS:** Neuroinflammation; Central Nervous System; Purinergic Signaling.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**A1AR:** receptores A1.

**A2AR:** receptores A2A.

**APCs:** células apresentadoras de antígeno.

**ATP:** adenosina trifosfato.

**BHE:** barreira hematoencefálica.

**CD39:** enzima NTPDase-1.

**CD73:** enzima 5'-nucleotidase.

**DA:** doença de Alzheimer.

**DAMPs:** padrões moleculares associados ao dano.

**DP:** doença de Parkinson.

**E-5'-NT:** 5'-nucleotidase.

**EC:** enxaqueca crônica.

**ENPPs:** ectonucleotídeo pirofosfatases/fosfodiesterases.

**ENTPDases:** ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolases.

**EM:** esclerose múltipla.

**FA:** fosfatase alcalina.

**HH:** hipóxia hipobárica.

**IL-1:** interleucina 1.

**IL-1 $\beta$ :** interleucina 1 $\beta$ .

**IL-4:** interleucina 4.

**P2X4R:** receptores P2X4.

**P2X7R:** receptores P2X7.

**P2Y12R:** receptores P2Y12.

**P2YR:** receptores P2Y.

**SNC:** sistema nervoso central.

**TNF:** fator de necrose tumoral.

**TNP:** transtornos neurocognitivos perioperatórios.

## SUMÁRIO

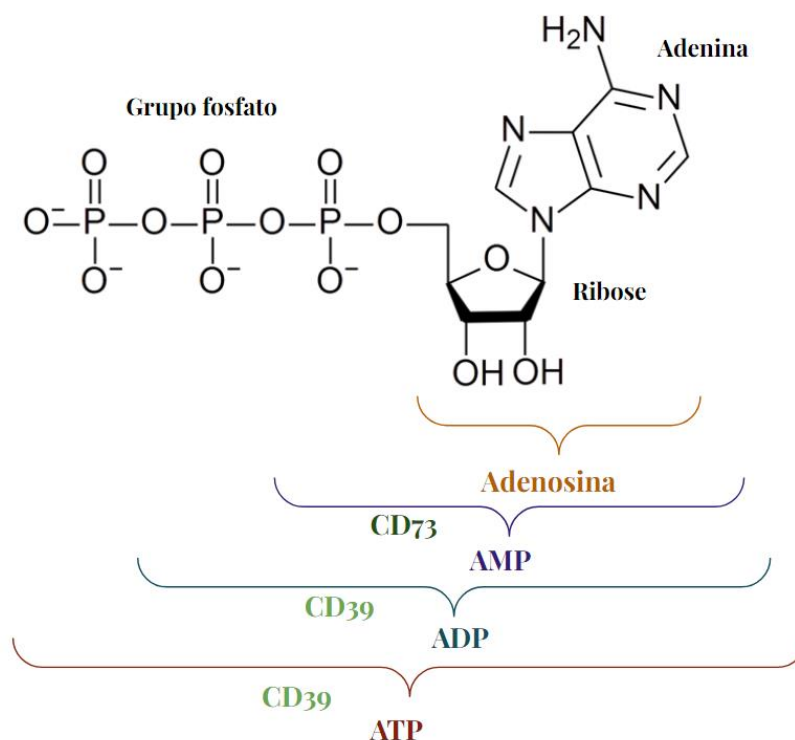
|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                                             | <b>8</b>  |
| <b>2. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                                     | <b>14</b> |
| 2.1. ETAPA 1 – SELEÇÃO DAS BASES DE DADOS E PALAVRAS-CHAVE.....                       | 14        |
| 2.2. ETAPA 2 – DEFINIÇÃO DE CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....                  | 15        |
| 2.3. ETAPA 3 – COLETA DOS DADOS.....                                                  | 15        |
| 2.4. ETAPA 4 – ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DAS INFORMAÇÕES LEVANTADAS .....               | 16        |
| <b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>                                                 | <b>17</b> |
| 3.1. SISTEMA PURINÉRGICO E NEUROINFLAMAÇÃO.....                                       | 18        |
| 3.2. RECEPTORES P2X7 E P2X4 EM CONDIÇÕES NEUROINFLAMATÓRIAS .....                     | 21        |
| 3.3. RECEPTORES P2Y12 E SEU PAPEL NAS NEUROINFLAMAÇÕES.....                           | 23        |
| 3.4. RECEPTORES DE ADENOSINA A1 E A2A EM NEUROINFLAMAÇÕES .....                       | 24        |
| 3.5. ECTONUCLEOTIDASES E NEUROINFLAMAÇÃO .....                                        | 26        |
| <b>4. CONCLUSÃO.....</b>                                                              | <b>28</b> |
| <b>5. REFERÊNCIAS .....</b>                                                           | <b>29</b> |
| <b>6. APÊNDICE .....</b>                                                              | <b>36</b> |
| APÊNDICE A – INFORMAÇÕES GERAIS E ESPECÍFICAS DOS TRABALHOS INCLUÍDOS NA REVISÃO..... | 36        |



## 1. INTRODUÇÃO

O conceito de sistema purinérgico teve início com a descoberta de que a adenosina trifosfato (ATP), uma molécula até então conhecida pelo papel diverso em funções celulares, principalmente relacionados à energia e metabolismo, poderia exercer uma função de sinalização em ambiente extracelular (Burnstock *et al.*, 1970; Burnstock *et al.*, 2013). O ATP apresenta um papel na diferenciação, proliferação e morte das células, e pode ser liberado por vários tipos celulares, como as células imunes (Burnstock; Verkhratsky, 2012), em situações de distúrbio ocasionados por infecção, lesão celular ou pelo mau funcionamento de um tecido (Ferrari *et al.*, 2016) passando por uma degradação e decomposição enzimática (Burnstock, 2007), levando a produção de degradados que atuam na sinalização no cérebro, pulmão, músculo, entre outros (Burnstock *et al.*, 2013).

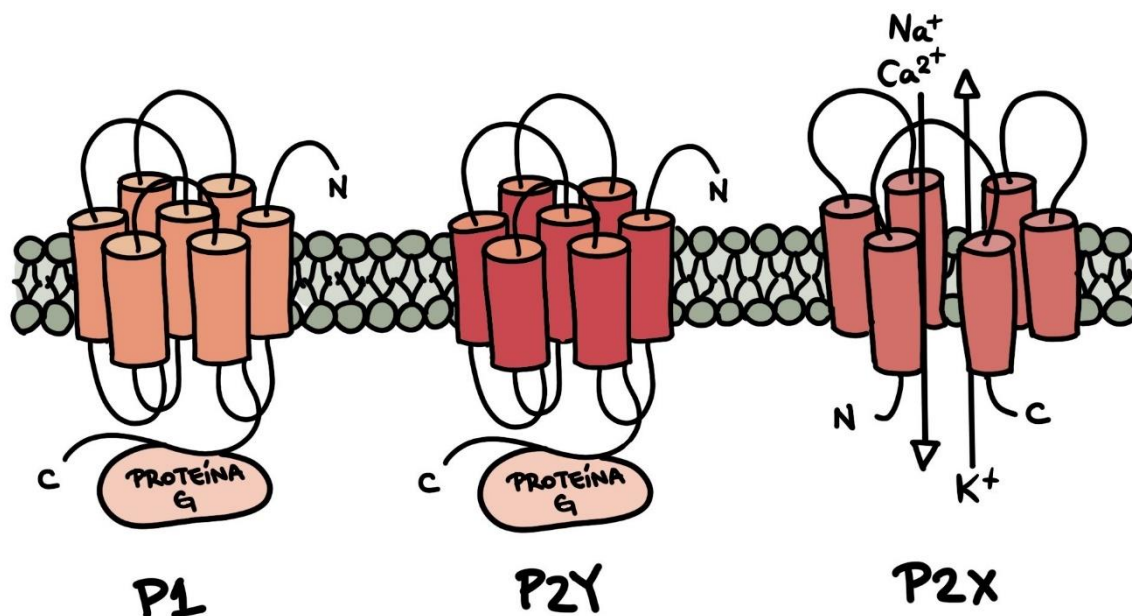
Além da molécula de ATP, o sistema purinérgico é constituído por outros nucleotídeos e nucleosídeos, que são as moléculas responsáveis pela sinalização; receptores, que quando ativados pelos ligantes, exercem o papel de sinalização entre as moléculas, possibilitando respostas fisiológicas; e, por fim, as enzimas que produzem e degradam as moléculas de sinalização (Burnstock *et al.*, 2013). Dentre essas enzimas existem as ectonucleotidases, que são hidrolases que possuem nucleotídeos como substrato. Elas são distribuídas em quatro famílias, sendo elas: ectonucleotídeo pirofosfatases/fosfodiesterases (ENPPs); fosfatase alcalina (FA); ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolases (ENTPDases) e a 5'-nucleotidase (E-5'-NT) (Zimmermann *et al.*, 2012). Destacando-se as enzimas NTPDase-1 (CD39), da família das ENTPDases, e 5'-nucleotidase (CD73), da família das E-5'-NT, degradadoras de ATP, ADP e AMP em adenosina, como demonstrado na Figura 1 (Yegutkin, 2018; Beavis *et al.*, 2012).



Fonte: biologydictionary.net e Bruna Pache (Grupo de pesquisa - Laboratório de Bioquímica UFMS)  
Imagem adaptada

Figura 1. Representação da ação das ectonucleotidases CD39 e CD73 sobre os nucleotídeos.

A sinalização desse sistema também é realizada pelos nucleotídeos ADP, UTP, UDP, e o nucleosídeo adenosina. Seus receptores são distribuídos em duas famílias principais: a dos receptores P1, que contempla os receptores de adenosina, e é distribuída nas subfamílias A1, A2A, A2B e A3; e a dos receptores P2, com duas subfamílias (Figura 2). A primeira é a subfamília P2X, de receptores ionotrópicos, que ativados por ligantes, forma complexos de proteínas com canais de membrana que permitem a entrada de Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e a saída de K<sup>+</sup> (North, 2002), com 7 subtipos (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 e P2X7). A segunda é subfamília P2Y de receptores metabotrópicos, ligados à proteína G, a qual gera sinalizações *downstream* e altera as concentrações intracelulares de Ca<sup>2+</sup> e do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (Von Kugelgen; Harden, 2011), com 8 subtipos (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 e P2Y14) (Burnstock, 2018; Burnstock; Verkhratsky, 2012).



Fonte: Bruna Pache (Grupo de pesquisa - Laboratório de Bioquímica UFMS)

Figura 2. Representação das famílias de receptores purinérgicos.

Sabe-se que os mecanismos de sinalização dos nucleotídeos e nucleosídeos influenciam os processos inflamatórios (Deaglio; Robson, 2011). Uma reação inflamatória é, no geral, uma resposta adaptativa do organismo seja a um estímulo de característica biológica, química ou física (Gabay; Kushner, 1999) induzido por infecção, injúria ou pelo mau funcionamento de um tecido (Majno; Joris, 2004). Em uma inflamação, os macrófagos agem como células apresentadoras de antígeno (APCs) e aumentam a produção de linfócitos T e linfócitos B, também liberando citocinas pró-inflamatórias, interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-12); fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocinas (Abbas; Lichtman, 2003).

Existem duas fases principais no processo inflamatório. A primeira é a inflamação aguda, cuja resposta consiste na migração de polimorfos nucleares circulantes até o local de estímulo, sendo bem-sucedida com a eliminação do agente de distúrbio e reparação da área afetada. A inflamação crônica representa a segunda fase desse processo, na qual o agente de estímulo não foi eliminado na fase aguda, e que ocorre o recrutamento de monócitos e linfócitos T, com a substituição dos polimorfos nucleares por macrófagos e células T. Se houver persistência do processo inflamatório, há formação de granulomas e de tecidos linfoides terciários (Kumar *et al*, 2003; Drayton *et al*, 2006).

A ideia da participação do ATP extracelular nos processos inflamatórios foi demonstrada ao observarem uma ligação entre um dos receptores da subfamília P2X, mais especificamente o P2X7, na maturação e secreção da interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )

(Dănilă *et al.*, 2020). O ATP é atualmente um dos padrões moleculares associados ao dano (DAMPs, *damage-associated molecular patterns*) (Ferrari *et al.*, 2016). Há presença, portanto, de receptores purinérgicos e ectonucleotidases em células imunes, os quais estimulam células T e polimorfos nucleares pela sinalização do ATP (Ferrari *et al.*, 2016), que no meio extracelular apresenta uma concentração baixa (submicromolar) em tecidos saudáveis, mas com um aumento considerável quando há inflamação (Kornum *et al.*, 2011).

O sistema nervoso central (SNC) é dividido em encéfalo e medula espinhal, os quais se subdividem em cérebro, cerebelo e tronco encefálico (Haertel; Machado, 2014), e é especializado na recepção e interpretação de estímulos (Andrade Filho; Pereira, 2015). Um fator importante de regulação de entrada no encéfalo é a barreira hematoencefálica (BHE) a qual dificulta ou impede a entrada de células imunes circulantes e patógenos no SNC. Em conjunto com a BHE, a barreira aracnóide oferece uma camada de separação entre a porção central e periférica do cérebro, o que contribui para uma diversidade imunológica maior na região do sistema nervoso (Daneman; Prat, 2015).

A neuroinflamação pode ser descrita como um conjunto de respostas imunes que ocorrem no SNC (De Vries *et al.*, 1996). Envolve uma cadeia complexa de respostas utilizadas para retornar a região afetada a homeostasia (Hemonnot *et al.*, 2019). Em fase aguda a neuroinflamação apresenta caráter neuroprotetor, passando a ser prejudicial no momento em que a resposta se torna crônica (Sarkar *et al.*, 2020). O primeiro sinal de que há neuroinflamação consiste na ativação da micróglia (Carson *et al.*, 2009) na presença de patógenos, danos teciduais, infecções ou injúrias (Park *et al.*, 2011). As células que atuam na imunorregulação da região são principalmente as células da glia, subdivididas em macróglia com: oligodendrócitos, astrócitos e células de Schwann; e em micróglia (Mendez-Huergo, *et al.*, 2014). Em conjunto essas células reagem a inflamações com a produção e liberação de citocinas e por meio da fagocitose de agentes patológicos (Mendez-Huergo, *et al.*, 2014).

Oligodendrócitos são os principais responsáveis pela produção de mielina, fatores neurotróficos e estabilização da conectividade neuronal. Estas células são muito sensíveis a alterações na quantidade de ATP intracelular e ao estresse oxidativo (Nasrabady *et al.*, 2018). Os astrócitos são importantes na manutenção da BHE e na manutenção de funções neurológicas (Molofsky; Deneen, 2015). As células de Schwann, assim como os oligodendrócitos são responsáveis pela produção de mielina

(Salzer, 2015). O tipo celular predominante no SNC de mamíferos são as micróglias (Molofsky; Deneen, 2015), as quais atuam como macrófagos na reparação tecidual e em inflamações do encéfalo (Harry; Kraft, 2012), responsáveis pela eliminação de células mortas, agregados proteicos e outros agentes de injúria, principalmente pela fagocitose (Colonna; Butovsky, 2017).

Com a ativação da microglia, a célula modifica seu aspecto, prolifera, migra, ativa sua atividade fagocitária e apresenta os antígenos para células T. As citocinas, proteínas sinalizadoras e mediadoras da neuroinflamação, tais como a IL-1 e TNF (pró-inflamatórias) e IL-4 (anti-inflamatórias), causam aumento ou redução dessa atividade (Opal; DePalo, 2000). Essa ativação quando estendida por longos períodos, em vista da liberação contínua de citocinas e moléculas neurotóxicas, aumentam a permeabilidade da BHE e o recrutamento de células efetoras imunes para o SNC, o que leva a um estado de neuroinflamação crônica (O'Callaghan *et al.*, 2008). Essa produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio produzidas pelas células da glia ampliam a resposta inflamatória e promovem neurotoxicidade (DiSabato *et al.*, 2016), contribuindo significativamente para o surgimento de doenças neurodegenerativas (Lyman *et al.*, 2013), tais como a doença de Alzheimer, o mal de Parkinson, a esclerose múltipla, entre outras (Carson *et al.*, 2009).

Em 1976, a visão do ATP como co-transmissor na maior parte dos neurônios periféricos e do SNC foi introduzida (Burnstock, 1976). E em 1999, se observou a liberação de purinas e pirimidinas por intermédio de terminações nervosas como resposta aos estímulos mecânicos (Burnstock, 1999). Hoje, já se sabe que receptores P1 e P2 participam de processos de neurotransmissão e neuromodulação no SNC (Burnstock *et al.*, 2011), e que as moléculas ATP, ADP e adenosina possuem papel de destaque nessas ações (Rathbone *et al.*, 1999). Verificou-se também que há presença de ectoenzimas no córtex cerebral, hipotálamo, hipocampo e cerebelo (Colgan *et al.*, 2006) capazes de hidrolisar o ATP (Zimmermann, 2000) e de neurônios ou astrócitos que liberam adenosina diretamente, sem a necessidade da quebra do ATP (Wall; Dale, 2007). Essa adenosina é metabolizada pela enzima adenosina quinase, expressa somente em alta concentração nos astrócitos (Studer *et al.*, 2006). O receptor de adenosina predominante no encéfalo é do subtipo A1, mas A2B e A3 também foram identificados em algumas regiões (Latini; Pedata, 2001). Os receptores P2X1 e o P2X3 são expressos no cerebelo e no tronco encefálico respectivamente (Latini; Pedata, 2001).

Entre os subtipos de receptores P2X, o que recebe o maior destaque nos processos neuroinflamatórios é o P2X7 (Lister *et al.*, 2007); sua expressão ocorre em diversos tipos celulares em resposta a injúrias no SNC (Ferrari *et al.*, 1997). Este receptor ativa a micróglia quando é estimulado por altas concentrações de ATP, leva a liberação de IL-1 $\beta$  e promove a migração de células formando um foco inflamatório, consequentemente gerando uma resposta neuroinflamatória (Ferrari *et al.*, 1997). O P2X7 possui um papel importante principalmente ligado a processos neurodegenerativos (Parvathenani *et al.*, 2003); o aumento da sua expressão é associado a doenças, a diminuição na atividade da NTPDase leva ao aumento das concentrações de ATP, contribuindo para o surgimento de danos neuronais (De Oliveira *et al.*, 2019). Esse aumento proporciona a ativação das células da glia e o aumento da morte celular, condições que se estendida por longos períodos contribuem para o surgimento de doenças como, por exemplo, o Alzheimer (McLarnon *et al.*, 2006). A E-5'-NT também é encontrada no SNC, sendo expressa em células gliais e neurônios (Kovács *et al.*, 2013). Sua atividade distribui-se em diversas regiões do encéfalo, sendo maior no cerebelo, na medula oblonga, em membranas sinápticas do hipocampo, no córtex temporal e no tálamo (Kukulski *et al.*, 2004). Alterações na E-5'-NT diminuem os níveis de adenosina, afetando suas funções neuroprotetoras e neuromoduladoras (De Oliveira *et al.*, 2019).

Há um volume expressivo de informações na literatura sobre o desenvolvimento de tratamentos tendo em vista a fisiopatologia da sinalização purinérgica (Burnstock; Verkhratsky, 2012). A participação dos receptores do sistema purinérgico em processos neuroinflamatórios ainda é um conceito relativamente novo, mas que apresenta uma quantidade crescente de novos estudos. Diante disso, esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura abordando os últimos 5 anos para descrever o conhecimento disponível sobre a relação do sistema purinérgico no contexto das neuroinflamações, analisando as informações, e oferecendo maior esclarecimento do que está sendo pesquisado sobre o tema.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O método utilizado para a realização do projeto foi uma revisão de literatura simplificada que utilizou como referência o checklist PRISMA 2020, que consiste em um conjunto de informações do que normalmente é apresentado em revisões de literatura e meta-análises. Foram utilizadas recomendações relacionadas a metodologia, resultados e discussão, entre os itens disponibilizados no checklist, de maneira adaptada. Para sua execução, a revisão foi dividida em 4 etapas principais: 1, seleção das bases de dados e palavras-chave; 2, definição de critérios para inclusão e exclusão; 3, coleta dos dados; e 4, análise e interpretação das informações levantadas.

### 2.1. Etapa 1 – Seleção das bases de dados e palavras-chave

Foram escolhidas para a busca dos dados de pesquisa plataformas de acesso gratuito, que permitem a pesquisa do conteúdo pelo uso de palavras-chave e escolha de um ano específico de publicação. As plataformas também devem apresentar artigos sobre o tema disponíveis. As bases de dados selecionadas foram: PubMed, Science Direct e Google Acadêmico. Para filtragem dos trabalhos foram definidos os descritores do Quadro 1, incluindo também a pesquisa dos mesmos descritores em português.

Quadro 1. Descritores utilizados para pesquisa nas plataformas PubMed, Science Direct e Google Acadêmico.

| Descritores                                           |
|-------------------------------------------------------|
| 1. Purinergic system and neuroinflammation            |
| 2. Purinergic <i>signaling</i> and neuroinflammation  |
| 3. Purinergic <i>signalling</i> and neuroinflammation |
| 4. Purinergic receptors and neuroinflammation         |
| 5. Neuroinflammation and ectonucleotidases            |
| 6. Neuroinflammation and adenosine                    |

## 2.2. Etapa 2 – Definição de critérios para inclusão e exclusão

Os trabalhos selecionados foram referentes ao período de 2018 a 2022, publicados em português ou inglês e que apresentam os descritores selecionados no título e palavras-chave. Após essa primeira triagem, foi feita a leitura dos resumos para avaliar se o tema foi realmente abordado na pesquisa. Terminada essa análise, todos os artigos que não se encaixaram nos critérios, estivessem repetidos entre as plataformas ou que já fossem de revisão foram excluídos.

## 2.3. Etapa 3 – Coleta dos dados

A princípio foram retiradas as informações gerais dos artigos selecionados, sendo elas: o título, o autor/autores, o ano de publicação e a revista. Todos esses dados agrupados, como demonstrado no Quadro 2. Em seguida foi realizada a leitura completa dos trabalhos, extraindo as informações relevantes para a elaboração da revisão, sendo elas, o objetivo da pesquisa, os resultados principais, conclusões e destaque, como mostrado no Quadro 3.

Quadro 2. Levantamento de dados gerais dos artigos selecionados nas plataformas PubMed, Science Direct e Google Acadêmico.

| Informações Gerais    |  |
|-----------------------|--|
| Título                |  |
| Autor/Autores         |  |
| Ano de Publicação     |  |
| Revista de Publicação |  |



Quadro 3. Levantamento de conteúdo específico dos artigos selecionados nas plataformas PubMed, Science Direct e Google Acadêmico.

| <b>Informações Específicas</b> |  |
|--------------------------------|--|
| Objetivo da Pesquisa           |  |
| Resultados Principais          |  |
| Conclusões                     |  |
| Destaque                       |  |

#### **2.4. Etapa 4 – Análise e interpretação das informações levantadas**

Nessa última etapa as informações levantadas foram analisadas criticamente de maneira a reunir o conhecimento oferecido pelos artigos levantando o que se sabe a respeito do tema, possíveis concordâncias e divergências entre os artigos e pontos que precisam ser mais explorados. Essas informações foram apresentadas em forma textual, sintetizando os tópicos abordados nessas pesquisas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise e seleção dos artigos, foi possível categorizar as informações disponíveis na seguinte estrutura: 3.1 Sistema purinérgico e neuroinflamação; 3.2 Receptores P2X7 e P2X4 em condições neuroinflamatórias; 3.3 Receptores P2Y12 e seu papel em neuroinflamações; 3.4 Receptores de adenosina A1 e A2A em neuroinflamações; 3.5 Ectonucleotidasas e neuroinflamação.

Finalizada a seleção, foram incluídos um total de 20 artigos das bases de dados nos últimos 5 anos, 8 da plataforma PubMed, 2 do Science Direct e 10 do Google Acadêmico (Tabela 1). As consultas foram realizadas nos dias 28 de abril, 04 de maio e 12 de maio de 2022 nas plataformas, respectivamente. 7 desses trabalhos foram publicados em 2019, sendo esse o ano com maior número de artigos e 2022 o menor, com apenas um trabalho. Com relação ao uso de descritores, nota-se que houve diferença nos artigos que apareciam dependendo da maneira que “signaling” ou “signalling” era escrito, visto que os termos nos Estados Unidos são escritos com somente um “l” e no Reino Unido com dois “l”. Ao realizar a leitura dos resumos, os artigos foram excluídos ou por já serem de revisão ou por estarem repetidos entre as plataformas, principalmente entre PubMed e Google Acadêmico. Para a realização da síntese dos resultados em forma textual, foram utilizados outros artigos, além dos selecionados nas plataformas, para complementar as informações e explorar divergências e concordâncias.

Tabela 1. Resultado das buscas por artigos nas bases de dados PubMed, Science Direct e Google Acadêmico no período de 2018 a 2022.

| Base de Dados    | Artigos |           |
|------------------|---------|-----------|
|                  | Total   | Incluídos |
| PubMed           | 16      | 8         |
| Science Direct   | 7       | 2         |
| Google Acadêmico | 20      | 10        |

### 3.1. Sistema purinérgico e neuroinflamação

A sinalização purinérgica está envolvida em diversos processos ligados a inflamação, neuroinflamação e neurotransmissão, com uma ação extensa em todos os sistemas do organismo humano, principalmente quando ligado ao desenvolvimento de doenças (Burnstock, 2015; Burnstock, 2017). Esse sistema é composto por nucleotídeos e nucleosídeos que são liberados no meio extracelular por diversas células de defesa quando em situações de distúrbio e inflamação, com a ativação de seus respectivos receptores agindo na indução ou inibição inflamatória, influenciando na patogenicidade de doenças (Idzko *et al.*, 2014). Há outros fatores, além das neuroinflamações que também contribuem para a progressão de doenças neurodegenerativas, incluindo alterações sinápticas, agregação proteica e estresse oxidativo (Sebastian-Serrano *et al.*, 2019). Estudos demonstram que no decorrer de uma inflamação, há o aumento dos níveis de ATP extracelular, podendo aumentar também a expressão de receptores purinérgicos (Idzko *et al.*, 2007) principalmente pela ativação da micróglia, como mostrado por Martínez-Frailes *et al.* (2019) e Van Weehaeghe *et al.* (2019) em seus estudos.

O sistema imune também age no SNC, as micróglia são as principais células de resposta imune a chegarem aos locais de inflamação e, quando ativadas, podem agir de modo pró ou anti-inflamatório (Cherry *et al.*, 2014). São elas as principais promotoras dos estados neuroinflamatórios, os quais em excesso podem levar a condições neurodegenerativas (Engelhardt *et al.*, 2017) ou a piora de outras condições neurológicas (Aires *et al.*, 2019; Iring *et al.*, 2022; Martínez-Frailes *et al.*, 2019; Meng *et al.*, 2019). Muitos estudos têm focado no potencial terapêutico dos mecanismos que compõem o sistema purinérgico (Aires *et al.*, 2019; Iring *et al.*, 2022; Marucci *et al.*, 2021; Morianos *et al.*, 2020), no maior entendimento do envolvimento de receptores purinérgicos em doenças ligadas ao SNC (Chen *et al.*, 2018; Crabbé *et al.*, 2019; Fan *et al.*, 2021; Fekete *et al.*, 2018; Gubert *et al.*, 2019; Hagens *et al.*, 2019; Iring *et al.*, 2022; Jing *et al.*, 2019; Joya *et al.*, 2021; Martí Navia *et al.*, 2020; Martínez-Frailes *et al.*, 2019; Nie *et al.*, 2021; Perkins *et al.*, 2020; Van Weehaeghe *et al.*, 2019; Yuan *et al.*, 2022;) e em uma cooperatividade entre receptores e enzimas (Dias *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2019). Há uma diversidade de condições neuroinflamatórias sendo estudadas aumentando assim o entendimento acerca da participação e ação dos componentes do sistema purinérgico (Tabela 2).

Tabela 2. Atividade de receptores e enzimas do sistema purinérgico em processos neuroinflamatórios.

| Receptor / enzima | Ações em neuroinflamação                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Referências                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adenosina         | 1.Indução de inflamação em casos de retinopatia diabética;<br>2.Ativação de micróglia e produção de TNF;<br>3.Ação neuroprotetora;<br>4.Ação anti-inflamatória pós-derrame;<br>5.Ação pró e anti-inflamatória dependente do receptor;<br>6.Modulação da neuroinflamação;<br>7.Aumento de resposta inflamatória. | 1.Aires <i>et al.</i> ,2019;<br>2.Chen <i>et al.</i> , 2018;<br>3.Dias <i>et al.</i> , 2021;<br>4.Joya <i>et al.</i> ,2021;<br>5.Martí Navia <i>et al.</i> , 2020;<br>6.Marucci <i>et al.</i> , 2021;<br>7.Meng <i>et al.</i> , 2019. |
| P2Y12             | 1.Estimulação de fagocitose microglial <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> ;<br>2.Indução da resposta inflamatória protetora e estimulação da síntese de citocinas pró-inflamatórias;<br>3.Regulação da ativação e mudanças morfológicas na micróglia pela via RhoA/ROCK.                                          | 1.Fekete <i>et al.</i> , 2018;<br>2.Iring <i>et al.</i> , 2022;<br>3.Jing <i>et al.</i> , 2019;                                                                                                                                       |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P2X7 | <p>1.Aumento da expressão em doença de Parkinson;</p> <p>2.Inibição da atividade neuroinflamatória por antagonista de P2X7R;</p> <p>3.Regulação do inflamassoma;</p> <p>4.Mediação da via dopaminérgica, astrogliose e mediadores purinérgicos;</p> <p>5.Aumento da expressão em pacientes com esclerose múltipla;</p> <p>6.Recrutamento e regulação de células microgliais em placas senis com modulação da fagocitose;</p> <p>7.Mediação da inflamação em conjunto com a atividade da família quinase SRC;</p> <p>8.Regulação inflamatória em inflamassomas, além de IL-1<math>\beta</math>;</p> <p>9.Aumento da expressão em doença de Parkinson.</p> | <p>1.Crabbé <i>et al.</i>, 2019;</p> <p>2.Dias <i>et al.</i>, 2021;</p> <p>3.Fan <i>et al.</i>, 2021;</p> <p>4.Gubert <i>et al.</i>, 2019;</p> <p>5.Hagens <i>et al.</i>, 2019;</p> <p>6.Martínez-Frailes <i>et al.</i>, 2019;</p> <p>7.Nie <i>et al.</i>, 2021;</p> <p>8.Perkins <i>et al.</i>, 2020;</p> <p>9.Van Weehaeghe <i>et al.</i>, 2019.</p> |
| P2X4 | 1.Ativação microglial e regulação de inflamassoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.Yuan <i>et al.</i> , 2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| CD39 | 1.Repressão e redução de atividades patogênicas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1.Morinos <i>et al.</i> , 2020.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CD73 | <p>1.Modulação da motilidade microglial e neuroinflamação;</p> <p>2.Ação na supressão de atividades patogênicas em esclerose múltipla.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>1.Meng <i>et al.</i>, 2019;</p> <p>2.Morinos <i>et al.</i>, 2020.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |

### 3.2. Receptores P2X7 e P2X4 em condições neuroinflamatórias

A doença de Parkinson (DP) é considerada uma doença motora neurodegenerativa, visto que sua sintomatologia inclui musculatura rígida, desequilíbrio, tremores quando em repouso e bradicinesia (Braak *et al.*, 2013). O tratamento atualmente utilizado é apenas sintomático, não tendo efeito algum em impedir a progressão da doença (Lang, 2009). A DP é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos do SNC e da agregação proteica de  $\alpha$ -sinucleína, conhecida comumente como corpos de Lewis (Jellinger, 2011). O acúmulo da  $\alpha$ -sinucleína medeia a neurotoxicidade pela ativação da micróglia, produzindo espécies reativas de oxigênio e mediadores pró-inflamatórios (Stefanis, 2012). A  $\alpha$ -sinucleína liga-se aos receptores P2X7 (P2X7R) na micróglia estimulando sua transcrição (Jiang; Heng, 2015). O P2X7R é um dos receptores mais estudados quando se trata de neuroinflamação e neurodegeneração (Sebastian-Serrano *et al.*, 2019), porém, a sua expressão no SNC continua sendo debatida, principalmente sobre uma presença funcional desse receptor em linhagens celulares. Van Weehaeghe *et al.* (2019) fez uso do marcador seletivo [ $^{11}\text{C}$ ]JNJ717 para quantificação de P2X7R e demonstrou em seu estudo, por meio de biodistribuição e dosimetria de radiação em pacientes humanos com DP que o receptor é expressado de maneira considerável no cérebro quando a micróglia é ativada. Em outro estudo, já foi descrita sua presença em astrócitos, micróglia, oligodendrócitos e neurônios (Miras-Portugal *et al.*, 2017). Na pesquisa realizada por Crabbé *et al.* (2019) foi observado por meio de autorradiografia que esse aumento da expressão de P2X7R não ocorreria em células como os neurônios e os astrócitos em modelo agudo de DP. Em outro estudo, utilizando-se de ratos com DP, foi investigada a disponibilidade de P2X7R e revelou-se sua expressão somente nas células da glia, mas não em neurônios (Kaczmarek-Hajek *et al.*, 2018). A expressão desse receptor nas células do SNC ainda é uma questão a ser debatida e estudada com maior profundidade. Sabe-se que o P2X7R possui um aumento no cérebro de pacientes com DP e com uma ativação microglial excessiva em estágios de neuroinflamação crônica há o aumento da degeneração de neurônios dopaminérgicos no cérebro adoecido (Stefanis, 2012).

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa relacionada a deposição do peptídeo  $\beta$ -amilóide no cérebro (Grundke-Iqbal *et al.*, 1986) com a formação de placas senis que aumentam à medida que a doença progride (Morawe

*et al.*, 2012). Pesquisas sugerem que o P2X7R possui aumento quando próximo às placas formadas por  $\beta$ -amilóide e na micróglia (Parvathenani *et al.*, 2003). A ativação do receptor propicia que a micróglia consiga ir até as regiões em que se encontram as placas senis. Martínez-Frailes *et al.* (2019) demonstra que o aumento na expressão de P2X7R seria o responsável pelo recrutamento e regulamento de células microgлияis em placas senis, modulando a capacidade fagocitária dessas células, influenciando também em um aumento da sua migração celular, principalmente em estágios mais avançados da condição, o que sugere um papel de destaque para o receptor na progressão da doença. Nesse mesmo estudo, Martínez-Frailes *et al.* (2019) mostra que a inibição e regulação seletiva do P2X7R são mecanismos que auxiliam na melhora do comportamento e tamanho das placas senis tanto nas fases iniciais quanto em estágios mais avançados da doença, algo também mostrado por Diaz em modelo animal de DA, onde o tamanho e o número das placas reduziram com a administração seletiva de um antagonista de P2X7R (Diaz-Hernandez *et al.*, 2012). Outras pesquisas também mostram que o bloqueio do receptor pode reduzir perdas sinápticas e o comprometimento cognitivo, além de também reduzir o número de placas (Martin *et al.*, 2018). Vê-se que a atuação de P2X7R está muito ligada a esta doença e pesquisas acerca de bloqueadores seletivos para o receptor mostram uma possível nova abordagem terapêutica (Martin *et al.*, 2018).

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica de caráter progressivo (Lassmann, 2014) que se caracteriza pela desmielinização de neurônios e estresse oxidativo em conjunto com processo neuroinflamatório que leva à morte celular (Ljubisavljevic, 2016). Estudo *post-mortem* de pacientes com EM pode demonstrar um aumento da expressão do P2X7R na micróglia (Yiangou *et al.*, 2006). Pesquisas como a de Hagens *et al.* (2019) em modelos de esclerose múltipla humana (EMH) evidenciam o aumento da expressão de P2X7R em pacientes com a doença quando em comparação com pacientes saudáveis ao utilizar um marcador específico do receptor, permitindo assim sua quantificação. Outros estudos mostram que a atuação de P2X7R vai além das condições neurodegenerativas. Fan *et al.* (2021) afirma que a alta expressão de P2X7R microglial colabora com a patologia de lesões na medula espinhal, ao regular e mediar a neuroinflamação no local afetado. Perkins *et al.* (2020) mostrou que P2X7 tem um papel amplo na regulação da sinalização inflamatória em moléculas diversas. O receptor está envolvido na ativação de vários

mecanismos em situações de distúrbio (Savio; Coutinho-Silva, 2019), mais especificamente na região do cérebro, incluindo condições relacionadas ao comportamento como o transtorno bipolar (Sharp *et al.*, 2008). Gubert *et al.* (2019) mostra que o uso de um antagonista de P2X7R em casos relacionados a bipolaridade, demonstrou potencial neuroprotetor e a possibilidade de um possível novo recurso terapêutico.

Tanto em modelos humanos quanto em ratos, é possível observar que a expressão de P2X7 e P2X4 é alta, sendo o P2X4 um dos mais abundantes no SNC (Calovi *et al.*, 2019). O receptor P2X4 (P2X4R) tem um papel importante na regulação de funções gliais e neuronais, já que sua alta expressão na micróglia afeta a resposta inflamatória (Beggs *et al.*, 2012). Os transtornos neurocognitivos perioperatórios (TNP) são complicações pós-cirúrgicas que levam a um declínio cognitivo (Evered *et al.*, 2018). O estudo de Yuan *et al.* (2022) sobre os TNP demonstra a existência de relação entre estados neuroinflamatórios e o comprometimento cognitivo pós cirúrgico. Ao ocorrer a disfunção há um aumento significativo na expressão de P2X4R e do inflamassoma NLRP3, proteína intracelular que agrava inflamação (Shi *et al.*, 2020), com ativação microglial e evolução do estado inflamatório. É possível supor que a inibição dessa via seja uma forma de prevenção contra esse estado neuroinflamatório. O P2X4R, mesmo com a alta expressão ainda precisa ser mais estudado, principalmente sobre o seu papel patofisiológico nas condições neuroinflamatórias.

### **3.3. Receptores P2Y12 e seu papel em neuroinflamações**

Em inflamações os receptores P2Y (P2YR) acionam a micróglia, promovendo a fagocitose, controlando a expressão de citocinas pró-inflamatórias e prevenindo o estresse oxidativo ocasionado por morte celular (Förster; Reiser, 2015). No SNC os P2YR são mediadores da micróglia auxiliando a sua migração para regiões de distúrbio (Haynes *et al.*, 2006). Esses receptores são reguladores de processos relacionados à proliferação, crescimento e sobrevivência celular, podendo ser encontrados em linhagens celulares diversas (Khakh; Burnstock, 2009). No SNC o receptor P2Y12 (P2Y12R) é restrito a micróglia (Sasaki *et al.*, 2003). Fekete *et al.* (2018) mostra que P2Y12R são os principais geradores da fagocitose microglial *in vivo* e *in vitro* e que o receptor é essencial para respostas aos nucleotídeos no cérebro.



Fekete *et al.* (2018) também demonstra que respostas mediadas por P2Y12 microgliais são essenciais para reconhecimento e eliminação eficaz de neurônios comprometidos em resposta à patógenos. Em modelo de enxaqueca crônica (EC) estudado por Jing *et al.* (2019) evidencia-se a capacidade de P2Y12R em provocar mudanças na morfologia da micróglia, além de contribuir para a produção de fatores inflamatórios. P2Y12R microglial possui um papel importante na patogenicidade de EC e na regulação da atividade da micróglia, confirmando seu envolvimento nos mecanismos da doença. O estudo de Iring *et al.* (2022) investiga o papel do P2Y12R em um modelo experimental de DP. Seus resultados evidenciam a existência de uma dupla função para os receptores. Podem atuar como iniciadores da resposta inflamatória protetora, possibilitando o aumento da sobrevivência celular e, como responsáveis por manter a micróglia ativada estimulando citocinas pró-inflamatórias. Outro estudo mostrou que um agonista específico de P2Y12 também teria propriedades anti-inflamatórias (Diego Garcia *et al.*, 2018), confirmando a existência de uma atividade além da inflamatória para o receptor. O modelo de estudo *in vivo* de Iring *et al.* (2022) demonstrou que o bloqueio dos P2Y12R consegue interromper a progressão da DP e o conhecimento acerca dessa função do P2Y12R pode permitir uma modulação direcionada das respostas microgliais. Pouco se conhece ainda acerca do papel dos P2YR em casos de neurodegeneração e sobre seu envolvimento em diferentes condições neuroinflamatórias.

### **3.4. Receptores de Adenosina A1 e A2A em neuroinflamações**

A adenosina é formada pela degradação do ATP e se comporta como um neuromodulador. O estudo de Martí Navia *et al.* (2020) demonstra que a adenosina possui um papel importante na imunorregulação relacionada à neuroinflamação. Seus receptores A1(A1AR) e A2A (A2AR) são encontrados em altas densidades no SNC, A1AR localizado em regiões sinápticas e extra-sinápticas (Gomes *et al.*, 2011), e o A2AR localizado em áreas dopaminérgicas do cérebro (Burnstock *et al.*, 2011). Esses receptores são os principais envolvidos na modulação de neuroinflamações sendo ativados pela adenosina em concentrações micromolares, algo possível somente em situações de distúrbio (Müller; Stein, 1996). Marucci *et al.* (2021) mostra que quando em ação conjunta esses receptores desempenham seu papel modulador. Em seu estudo demonstra-se evidência do envolvimento de A1AR e A2AR na regulação da neuroinflamação. A1AR com papel de um receptor neuroprotetor, visto que a ação de

seus indutores preveniu efeitos inflamatórios causado pela ação de citocinas, enquanto que ao inibir ação de A2AR, houve uma diminuição da atividade neuroinflamatória. Outro estudo demonstrou que a sinalização de A2AR contribui para déficit cognitivo e neurodegeneração (Hu *et al.*, 2016). Em um artigo de 2016, descobriu-se que a deleção do gene de A2AR em ratos com DA também resultou em neuroproteção, ao haver redução de marcadores neuroinflamatórios e diminuição da fosforilação, resultando em melhora na memória espacial, plasticidade do hipocampo e na neurotransmissão (Laurent *et al.*, 2016). Aires *et al.* (2019) mostrou que o bloqueio de A2AR auxilia na melhora de patofisiologias associadas à retinopatia diabética, visto que sua inativação diminuiu reatividade da micróglia, controlou inflamação e perda celular, restringindo também a neuroinflamação. Chen *et al.* (2018) demonstrou que a inativação genética de A2AR preveniu o comprometimento da memória espacial em modelo de hipóxia hipobárica (HH) agudo. A inativação de A2AR inibiu a ativação da micróglia e a produção de TNF, com prevenção de declínio da memória espacial. Além de revelar que o A2AR foi expresso principalmente na micróglia, mas não em neurônios e astrócitos do hipocampo. Joya *et al.* (2021) observou que há superexpressão do A1AR *in vivo* e *ex vivo* após derrame experimental, principalmente em micróglia e macrófagos. Por meio da modulação terapêutica de A1ARs houve melhora no derrame diminuindo ativação e proliferação da micróglia e macrófagos.

Há algumas novidades em pesquisas relacionadas à adenosina, também com foco no estudo da cooperatividade entre componentes do sistema purinérgico. Dias *et al.* (2021), em seu estudo relacionado a disfunções do humor evidenciou uma ação conjunta entre P2X7R e A2AR no controle de neuroinflamação, na resposta adaptativa ao estresse e na reatividade microglial, ação que poderia criar um mecanismo que maximize ações neuroprotetoras. Meng *et al.* (2019) demonstra que adenosina derivada de CD73 ativa A2AR aumentando resposta inflamatória na micróglia, e a regulação positiva de CD73 e A2AR em modelo de DP promove neuroinflamação em detrimento de neurônios dopaminérgicos. A administração dessas vias metabólicas com a limitação da adenosina mostra-se uma terapia promissora na redução de estados neuroinflamatórios.

### 3.5. Ectonucleotidases e neuroinflamação

Os nucleotídeos e nucleosídeos são degradados por diferentes enzimas de ativação, o ATP é desfosforilado em AMP pela ação da enzima NTPDase-1 ou CD39, já o AMP é degradado para adenosina pela ação da 5'-nucleotidase ou CD73 (Domercq *et al.*, 2013). A CD39 é uma ectonucleotidase presente no tecido nervoso com expressão especificamente na micróglia e em tecido vascular (Braun *et al.*, 2000), já CD73 é uma enzima encontrada por todo o corpo (Minor *et al.*, 2019), com papel de regular a homeostasia dos tecidos em respostas a inflamações. Em modelo de DP, Meng *et al.* (2019) mostrou que a adenosina produzida por CD73 modula a motilidade microglial e neuroinflamação. A deficiência de CD73 foi o modulador de mudanças morfológicas durante ativação da micróglia, prevenindo perdas neuronais e comportamentais nos modelos de DP. Morianos *et al.* (2020) mostram que o papel de CD39 e CD73 em EM são mais associados a repressão e redução de atividades e são essenciais para essas funções nas supressões induzidas pelo hormônio activina-A. Morianos *et al.* (2020) também mostram que a activina-A associou as funções de CD39 e CD73 para reduzir as concentrações inflamatórias de ATP extracelular em células T (Th17) pró-inflamatórias. A deleção de CD39 e CD73 ou de ambos causa inibição da mudança morfológica da micróglia em cérebro de ratos, com diminuição dos processos microgliais na área, demonstrando a importância dessas enzimas para o início da resposta celular. As atividades tanto dos receptores quanto das enzimas podem ser resumidas como demonstrado na Figura 3. Contudo, há a necessidade de mais estudos focados em seus respectivos papéis, visto que são componentes essenciais na regulação de neuroinflamações.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P2X7</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atuação em DA, EM e DP;</li> <li>• Regulação inflamatória e de inflamassomas;</li> <li>• Recrutamento microglial, mediação de astrogliose e microgliose;</li> <li>• Alta expressão colabora com desenvolvimento da neuroinflamação.</li> </ul> | <b>P2X4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atuação em TNP;</li> <li>• Regula funções gliais e neuronais;</li> <li>• Promove inflamação pela ativação microglial;</li> <li>• Regulação de inflamassoma.</li> </ul>                            | <b>P2Y12</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atuação em EC e DP;</li> <li>• Auxilia na migração da micróglia para local de distúrbio;</li> <li>• Produção de fatores inflamatórios (citocinas e inflamassomas);</li> <li>• Propriedades pró e anti-inflamatórias.</li> </ul> | <b>A1 e A2A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atuação em DA, DP e HH;</li> <li>• Moduladores de neuroinflamações;</li> <li>• Ativados por adenosina em concentração micromolar;</li> <li>• Ação pró e anti inflamatória;</li> <li>• Ativação da micróglia e produção de TNF-<math>\alpha</math>.</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>CD73</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atuação em DP e EM;</li> <li>• Regula respostas inflamatórias;</li> <li>• Modula motilidade microglial;</li> <li>• Em baixas concentrações provoca mudanças morfológicas na micróglia;</li> </ul> | <b>CD39</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atuação em EM;</li> <li>• Regula respostas inflamatórias;</li> <li>• Expressão na micróglia e tecido vascular;</li> <li>• Provoca mudanças na morfologia da micróglia; Redução na patogenicidade.</li> </ul>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Figura 3. Resumo das atuações do sistema purinérgico em neuroinflamações.

#### **4. CONCLUSÃO**

Em sua maioria, os estudos foram focados principalmente nos receptores P2X7 e receptores de adenosina, mostrando a necessidade de mais pesquisas com a família P2Y, P2X4 e com as ectonucleotidases, em vista de seu papel nas neuroinflamações e doenças degenerativas. Mesmo para o P2X7 que é um receptor bem estudado, ainda há dúvida sobre em quais células do sistema nervoso ele exerce sua função. Além disso, a cooperatividade entre os componentes do sistema tem potencial para fornecer maiores informações sobre o funcionamento e influência que cada receptor, enzima e nucleotídeo/nucleosídeo tem um sobre o outro e sobre a região do SNC. Os componentes do sistema purinérgico mostram-se como mecanismos importantes na regulação de respostas inflamatórias e neuroinflamatórias, além de serem artifícios para um entendimento maior acerca de doenças neurodegenerativas. As pesquisas demonstram um grande potencial terapêutico no estudo das sinalizações purinérgicas.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. Cellular and molecular immunology. Saunders, 2003.
- ANDRADE FILHO, E. P.; PEREIRA, F. C. F. Anatomia Geral. 1. ed. Sobral – CE. v.1, p.254, 2015.
- BEAVIS, P. A. et al. CD73: a potent suppressor of antitumor immune responses. Trends in Immunology. v.5, p.231–237, 2012.
- BEGGS, S. *et al.* P2X4R+ microglia drive neuropathic pain. Nat. Neurosci. v.15, p.1068–1073, 2012.
- BRAAK, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging v.24, p.197–211, 2013.
- BRADL, M.; HOHLFELD, R. Molecular pathogenesis of neuroinflammation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. v.74, p.1364–1370, 2003.
- BRAUN, N. *et al.* Assignment of ecto- nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1/cd39 expression to microglia and vasculature of the brain. European Journal of Neuroscience. v. 12, p. 4357-4366, 2000.
- BURNSTOCK, G. *et al.* Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by nonadrenergic inhibitory nerves in the gut. Br. J. Pharmacol. v.40, p.668–688, 1970.
- BURNSTOCK, G. Do some nerve cells release more than one transmitter? Neuroscience. v.1, p.239-248, 1976.
- BURNSTOCK, G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic mechanosensory transduction. J. Anat. v.194, p.335-342, 1999.
- BURNSTOCK, G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. Physiol Ver. v.87, p.659–797, 2007.
- BURNSTOCK, G. Therapeutic potential of purinergic signalling for diseases of the urinary tract. BJU International v. 107, p.192–204, 2011.
- BURNSTOCK, G.; VERKHRATSKY, A. Purinergic signaling. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling, v.1, p.116–125, 2012.
- BURNSTOCK, G. et al. Purinergic signalling in the musculoskeletal system. Purinergic signalling, v. 9, p. 541-572, 2013.
- BURNSTOCK, G.; BOEYNAEMS, J. M. Purinergic signalling and immune cells. Purinergic Signal. v.10, p.529–564. 2014.

BURNSTOCK, G. Purinergic signalling in neuroregeneration. *Neural Regeneration Research*, v. 10, p. 1919, 2015.

BURNSTOCK, G. Purinergic signalling: therapeutic developments. *Frontiers in pharmacology*, v. 8, p. 661, 2017.

BURNSTOCK, G. Purine and purinergic receptors. *Brain and Neuroscience advances*, v.2, p.1–10, 2018.

CALOVI, S. *et al.* Microglia and the Purinergic Signaling System. *Neuroscience*. v.405, p.137–147, 2019.

CARSON, M. J. *et al.* CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev.* v. 213, p.48–65, 2009.

CHERRY, J. D. *et al.* Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *Journal of neuroinflammation*, v. 11, p. 1-15, 2014.

COLGAN, S. P. *et al.* Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Purinergic Signalling*, v. 2, p. 351-360, 2006.

COLONNA, M.; BUTOVSKY, O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu. Rev. Immunol.* v.35, p.441–468, 2017.

DANEMAN, R.; PRAT, A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb. Lab. Press* v.7,p.1–23, 2015.

DĂNILĂ, M. D. *et al.* Modulation of P2Y11-related purinergic signaling in inflammation and cardio-metabolic diseases. *European Journal of Pharmacology*, v.876, 2020.

DRAYTON, D. L. *et al.* Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunol.* v.7, p.344–353, 2006.

DE DIEGO GARCIA, L. *et al.* The regulation of proteostasis in glial cells by nucleotide receptors is key in acute neuroinflammation. *FASEB J.* v.32, p.3020–3032, 2018.

DE OLIVEIRA, J. *et al.* Neuroprotective effects of berberine on recognition memory impairment, oxidative stress, and damage to the purinergic system in rats submitted to intracerebroventricular injection of streptozotocin. *Psychopharmacology*, v. 236, p. 641-655, 2019.

DE VRIES, H. E. *et al.* The influence of cytokines on the integrity of the blood–brain barrier in vitro. *Journal of Neuroimmunology*. v.64, p.37–43, 1996.

DEAGLIO, S.; ROBSON, S. C. Ectonucleotidases as regulators of purinergic signaling in thrombosis, inflammation, and immunity. *Pharmacology of Purine and Pyrimidine Receptors*, p.301–332, 2011.

DIAZ-HERNANDEZ, J.I. *et al.* In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3beta and secretases. *Neurobiol. Aging.* v.33, p.1816–1828, 2012.

DICKSON, D. W.  $\alpha$ - Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012.

DISABATO, D.J. *et al.* Neuroinflammation: the devil is in the details. *J. Neurochem.* v.139, p.136–153, 2016.

DOMERCQ, M. *et al.* Neurotransmitter signaling in the pathophysiology of microglia. *Front. Cell Neurosci.* v.7, p.49, 2013.

ENGELHARDT, B. *et al.* The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nature immunology*, v. 18, p. 123-131, 2017.

EVERED, L. *et al.* Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery. *Anesthesiology.* v.129, p.872–879, 2018.

FERRARI, D. *et al.* Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages. *J. Immunol.* v.159, p.1451-1458, 1997.

FERRARI, D. *et al.* Purinergic Signaling During Immune Cell Trafficking. *Trends Immunology*, v. 37, p. 399-411, 2016.

FÖRSTER, D.; REISER, G. Supportive or detrimental roles of P2Y receptors in brain pathology?—The two faces of P2Y receptors in stroke and neurodegeneration detected in neural cell and in animal model studies. *Purinergic Signal.* v.11, p.441–454, 2015.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med.* v.340, p.448–455, 1999.

GOMES, C. V. *et al.* Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim. Biophys. Acta.* v.1808, p.1380–1399, 2011.

HAERTEL, L. M. e MACHADO A. *Neuroanatomia funcional.* 3. ed. Atheneu. P. 13, 2014.

HARRY, G. J.; KRAFT A. D. Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology.* v.33, p.191–206, 2012.

HAYNES, S.E. *et al.* The P2Y12 receptor regulates microglial activation by extracellular nucleotides. *Nat. Neurosci.* v.9, p.1512–1519, 2006.

HEMONNOT, A. L. *et al.* Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities. *Front. Aging Neurosci.* v.11, p.233, 2019.



HU, Q. et al. Aberrant adenosine A2A receptor signaling contributes to neurodegeneration and cognitive impairments in a mouse model of synucleinopathy. *Exp. Neurol.* v.283, p.213–223, 2016.

IDZKO, M. et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells. *Nature medicine*, v. 13, p. 913-919, 2007.

IDZKO, M. et al. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature*, v. 509, p. 310-317, 2014.

IGRUNDKE-IQBAL, K. et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.83, p. 4913–4917, 1986.

JELLINGER, K. A. “Parkinson’s disease” in *Neurodegeneration : The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*, eds D. W. Dickson and R. O. Welle. 2011.

JIANG, T. et al. P2X7 receptor is critical in  $\alpha$ - synuclein–mediated microglial NADPH oxidase activation. *Neurobiol Aging*. v.36, p.2304- 2318, 2015.

KACZMAREK-HAJEK, K. et al. Re-evaluation of neuronal P2X7 expression using novel mouse models and a P2X7- specific nanobody. *Elife* 7. 2018.

KHAKH, B.S.; BURNSTOCK, G. The double life of ATP. *Sci. Am.* v.301, p.84–90, 2009.

KITADA, T. et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. v.392, p.605–608, 1998.

KORNUM, B. R. et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* v.43, p.66–71, 2011.

KOVÁCS, Z. et al. 5'-nucleotidases, nucleosides and their distribution in the brain: pathological and therapeutic implications. *Curr Med Chem*. v.20, p.4217-4240, 2013.

KUKULSKI, F. et al. Comparative hydrolysis of extracellular adenine nucleotides and adenosine in synaptic membranes from porcine brain cortex, hippocampus, cerebellum and medulla oblongata. *Brain Res.* v.1030, p.49-56, 2004.

KUMAR, V. et al. *Robbins basic pathology*. Saunders. 2003.

LANG, A. E. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology* v.72, p.39–43, 2009.

LASSMANN, H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. *Experimental Neurology*. v.262, p. 2–7, 2014.

LATINI, S.; PEDATA, F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J. Neurochem.* v.79, p.463-484, 2001.

LAURENT, C. *et al.* A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. *Mol. Psychiatry* v.21, p.97–107, 2016.

LISTER, M. F. *et al.* The role of the purinergic P2X7 receptor in inflammation. *J. Inflamm.* v.4, p.5, 2007.

LJUBISAVLJEVIC, S. Oxidative stress and neurobiology of demyelination. *Molecular Neurobiology*, v.53, p. 744–758, 2016.

LYMAN, M. *et al.* Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res.* v.79, p.1–12, 2013.

MAJNO, G.; JORIS, I. *Cells, tissues and disease.* Oxford Univ. Press. 2004.

MARTIN, E. *et al.* New role of P2X7 receptor in an Alzheimer's disease mouse model. *Mol. Psychiatry*, 2018.

MARTINEZ-FRAILES, C. *et al.* Amyloid peptide induced neuroinflammation increases the P2X7 receptor expression in microglial cells, impacting on its functionality. *Front. Cell. Neurosci.* v.13, p.143, 2019.

MATUTE, C. *et al.* P2X7 Receptor blockade prevents ATP excitotoxicity in oligodendrocytes and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neurosci.* v.27, p.9525–9533, 2007.

MCLARNON, J. G. *et al.* Upregulated Expression of Purinergic P2X7Receptor in Alzheimer Disease and Amyloid- $\beta$  Peptide-Treated Microglia and in Peptide-Injected Rat Hippocampus. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 65, p.1090–1097, 2006.

MENDEZ-HUERGO, S.P. *et al.* Integration of lectin–glycan recognition systems and immune cell networks in CNS inflammation. *Cyt. Growth Factor Rev.*, 2014.

MINOR, M. *et al.* Cell type-and tissue-specific functions of ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* v.317, p.1079-1092, 2019.

MIRAS-PORTUGAL, M.T. *et al.* Neuronal P2X7 receptor: Involvement in neuronal physiology and pathology. *J Neurosci.* v.37, p7063-72, 2017.

MOLOFSKY A.V.; DENEEN B. Astrocyte development: A Guide for the Perplexed. *Glia* v. 63, p.1320–1329, 2015.

MOLOFSKY, A.V.; DENEEN, B. Astrocyte development: A Guide for the Perplexed. *Glia.* v.63, p.1320–1329, 2015.

MORAWE, T. *et al.* Protein homeostasis, aging and Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* v.46, p.41–54, 2012.

MÜLLER, C. E.; STEIN, B. Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications. *Curr. Pharm. Des.* v.2, p.501–530, 1996.

NARCISSE, L. *et al.* The cytokine IL-1 $\beta$  transiently enhances P2X7 receptor expression and function in human astrocytes. *Glia*. v.49, p.245–258, 2005.

NASRABADY, S.E. *et al.* White matter changes in Alzheimer's disease: A focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathol. Commun.* v.6, p.22, 2018.

NORTH, R. A. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol. Rev.* v. 82, p.1013–1067, 2002.

O'CALLAGHAN, J. P. *et al.* Defining “neuroinflammation”. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* v.1139, p.318-330, 2008.

OLAH, M.E.; STILES, G.L. Adenosine receptor subtypes: Characterization and therapeutic regulation. *Annu. Rev. Pharm. Toxicol.* v.35, p.581–606, 1995.

OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. v.117, p.1162–1172, 2000.

PARK, S. E. *et al.* Kaempferol acts through mitogen-activated protein kinases and protein kinase B/AKT to elicit protection in a model of neuroinflammation in BV2 microglial cells. *Br J Pharmacol.* v. 164, p.1008–1025, 2011.

PARVATHENANI, L. *et al.* P2X7 mediates superoxide production in primary microglia and is up-regulated in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, v. 278, p. 13309-13317, 2003.

PARVATHENANI, L.K. *et al.* P2X7 mediates superoxide production in primary microglia and is up-regulated in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *J. Biol. Chem.* 2003.

RATHBONE M. P. *et al.* Trophic effects of purines in neurons and glial cells. *Progress Neurobiology*, v. 59, p. 663-690, 1999.

SALZER, J. L. Schwann Cell Myelination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. v.7, p.8, 2015.

SARKAR, S. *et al.* Molecular signatures of neuroinflammation induced by  $\alpha$ -synuclein aggregates in microglial cells. *Front. Immunol.* v.11, p.33, 2020.

SASAKI, Y. *et al.* Selective expression of Gi/o-coupled ATP receptor P2Y<sub>12</sub> in microglia in rat brain. *Glia*. v.44, p.242–250, 2003.

SAVIO, L.E.B.; COUTINHO-SILVA, R. Immunomodulatory effects of P2X7 receptor in intracellular parasite infections. *Curr. Opin. Pharmacol.* v.47, p.53–58, 2019.

SEBASTIÁN-SERRANO, Á. *et al.* Nucleotides regulate the common molecular mechanisms that underlie neurodegenerative diseases; therapeutic implications. *Brain Research Bulletin*. v.151, p.84-91, 2019.

SHARP, A.J. P2X7 deficiency suppresses development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroinflamm.* v.5, p.1–13, 2008.

SHI, J. Q. *et al.* NLRP3 inflammasome: a potential therapeutic target in fine particulate matter-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, v.77, p.923–934, 2020.

STUDER, F.E. *et al.* Shift of adenosine kinase expression from neurons to astrocytes during postnatal development suggests dual functionality of the enzyme. *Neuroscience*. v.142, p.125-137, 2006.

VON KUGELGEN, I.; HARDEN, T. K. Molecular pharmacology, physiology, and structure of the P2Y receptors. *Adv. Pharmacol.* v. 61, p.373–415, 2011.

WALL, M. J.; DALE, N. Auto-inhibition of rat parallel fibre-Purkinje cell synapses by activity-dependent adenosine release. *J. Physiol.* v.581, p.553-565, 2007.

YEGUTKIN, G. G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signalling cascade. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, v.5, p.673–694, 2008.

YIANGOU, Y. *et al.* COX-2, CB2 and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC Neurol.* v.6, p.12, 2006.

ZIMMERMANN, H. Assignment of ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1/cd39 expression to microglia and vasculature of the brain. *Eur. J. Neurosci.* v.12, p.4357–4366, 2000.

ZIMMERMANN, H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. *Naunyn Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* v.362, p.299-309, 2000.

ZIMMERMANN, H. *et al.* Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal.* v. 8, p.437–502, 2012.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Informações gerais e específicas dos trabalhos incluídos na revisão.

#### Plataforma PubMed

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Adenosine Receptors as Neuroinflammation Modulators: Role of A1 Agonists and A2A Antagonists.”                                                                                  |
| Autor/Autores         | Aleix Martí Navia, Diego Dal Ben, Catia Lambertucci, Andrea Spinaci, Rosaria Volpini, Inês Marques-Morgado, Joana E. Coelho, Luísa V. Lopes, Gabriella Marucci, Michela Buccioni |
| Ano de Publicação     | 2020                                                                                                                                                                             |
| Revista de Publicação | (MDPI) Cells                                                                                                                                                                     |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Descobrir os efeitos dos receptores A1AR e A2AAR nas neuroinflamações utilizando agonistas parciais 2'-dCCPA (C1) e 8-cloro-9-etil-2-fenotoxiadenina (C2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Resultados Principais   | C1 consegue prevenir agressão de CK (citocinas pró-inflamatórias anormais), assim como CCPA (agonista de A1AR);<br><br>C2 resgata dano inflamatório causado por exposição a CK;<br><br>C1 e C2 efeitos benéficos na proteção de neurônios contra neuroinflamação ao interagir com A1AR e A2AAR;<br><br>C2 ação neuroprotetora após estímulo inflamatório em grau maior que a referência;<br><br>C1 não demonstrou atividade antioxidante;<br><br>C2 demonstrou uma habilidade antioxidante. |
| Conclusões              | Os CK pró-inflamatórios que promovem efeitos neuroinflamatórios são amenizados pelos componentes 1 e 2. C1 ajudou com efeitos inflamatórios, C2 é tanto anti-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|          |                                                                                                                               |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | inflamatório quanto antioxidante. A1AR (agonista parcial) e A2AAR (antagonistas) promissores para futuras terapias.           |
| Destaque | A adenosina possui papel de destaque na imunorregulação. Controle dos receptores oferece uma possível nova visão terapêutica. |

| Informações Gerais    |                                                                                                                           |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Combined Therapy of A1AR Agonists and A2AAR Antagonists in Neuroinflammation.”                                           |
| Autor/Autores         | Gabriella Marucci, Diego Dal Ben, Catia Lambertucci, Aleix Martí Navia, Andrea Spinaci, Rosaria Volpini, Michela Buccioni |
| Ano de Publicação     | 2021                                                                                                                      |
| Revista de Publicação | (MDPI) Molecules                                                                                                          |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Elucidar o papel dos receptores A1 e A2A na modulação das neuroinflamações por agonistas A1AR potentes e seletivos e antagonistas A2AAR, usando células microgliais N13.                                                                                                                                                                                       |
| Resultados Principais   | <p>Agonista de A1AR prevenção de inflamações;</p> <p>Antagonista de A2AR conseguiu agir sob neuroinflamação;</p> <p>Há evidência do envolvimento de A1AR e A2AAR na regulação da neuroinflamação;</p> <p>Compostos de referência CCPA (agonista para A1) e ZM241385 (antagonista para A2) mostraram aumento da viabilidade celular em relação ao controle.</p> |
| Conclusões              | Evidenciou-se que A1AR é um receptor neuroprotetor, e A2AAR é um receptor neurodegenerativo e ao estimular A1AR e inibir A2AAR há surgimento de uma nova estratégia terapêutica para doenças neurodegenerativas.                                                                                                                                               |
| Destaque                | Receptores de adenosina A1 e A2A desempenham papel na modulação da neuroinflamação quando em ação conjunta.                                                                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Informações Gerais</b> |                                                                                                                                                  |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                    | “CD73-derived adenosine controls inflammation and neurodegeneration by modulating dopamine signalling.”                                          |
| Autor/Autores             | Fan Meng, Zhige Guo, Yaling Hu, Weihao Mai, Zhenjie Zhang, Bin Zhang, Qianqian Ge, Huifang Lou, Fang Guo, Jiangfan Chen, Shumin Duan, Zhihua Gao |
| Ano de Publicação         | 2019                                                                                                                                             |
| Revista de Publicação     | (BRAIN) A Journal of Neurology                                                                                                                   |

| <b>Informações Específicas</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa           | Mostrar que a ecto-5'-nucleotidase (CD73), com formação mediada pela adenosina, fornece uma entrada importante para ativar A2AR, e regular positivamente CD73 e A2AR nos modelos de doença de Parkinson induzidos (MPTP) e contribuir de forma coordenada para a sinalização elevada de adenosina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Resultados Principais          | <p>Adenosina derivada de CD73 ativa A2AR aumentando respostas inflamatórias na micróglia;</p> <p>CD73 e A2AR se regulados positivamente promovem neuroinflamação em neurônios dopaminérgicos;</p> <p>Deficiência de CD73 é o modulador de mudanças morfológicas durante ativação da micróglia, prevenindo também perdas neuronais e comportamentais nos modelos de doença de Parkinson;</p> <p>A adenosina aumenta a resposta inflamatória via sinalização mediada por A2AR;</p> <p>O direcionamento das vias metabólicas de nucleotídeos para controlar a neuroinflamação e produção de adenosina oferece uma possível nova técnica terapêutica para a doença de Parkinson.</p> |
| Conclusões                     | Adenosina produzida por CD73 modula a motilidade microglial e neuroinflamação, e o metabolismo dos nucleotídeos são agentes importantes na regulação de respostas imunes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|          |                                                                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Destaque | Nucleotídeos importantes para entendimento das doenças neurodegenerativas. Adenosina e CD73 acionam a micróglia e promovem neuroinflamação. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “P2Y12 receptor mediates microglial activation via RhoA/ROCK pathway in the trigeminal nucleus caudalis in a mouse model of chronic migraine.” |
| Autor/Autores         | Feng Jing, Yixin Zhang, Ting Long, Wei He, Guangcheng Qin, Dunke Zhang, Lixue Chen, Jiying Zhou                                                |
| Ano de Publicação     | 2019                                                                                                                                           |
| Revista de Publicação | Journal of Neuroinflammation                                                                                                                   |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigar os detalhes do envolvimento da P2Y12R microglial na enxaqueca crônica (EC).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Resultados Principais   | <p>P2Y12R microglial ativou mudanças na morfologia da micróglia e contribuiu para produção de fator inflamatório no TNC (trigeminal nucleus caudalis) pela via RhoA/ROCK durante EC;</p> <p>Via RhoA/ROCK contribui para o desenvolvimento de EC;</p> <p>Há regulação positiva de P2Y12R no TNC no modelo de EC induzido por NTG (tratamento com nitroglicerina);</p> <p>Via RhoA/ROCK atuou a jusante de P2Y12R no modelo de EC;</p> <p>Supressão da expressão de CGRP (peptídeo relacionado ao gene calcitonina) e c-fos no TNC.</p> |
| Conclusões              | P2Y12R microglial possui um papel importante na patogenicidade de EC e na regulação da atividade microglial no TNC pela via RhoA/ROCK.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Destaque                | Descoberta de papel importante do receptor de P2Y12 e da via RhoA/ROCK em casos de enxaqueca crônica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Informações Gerais |
|--------------------|
|--------------------|



|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Activin-A limits Th17 pathogenicity and autoimmune neuroinflammation via CD39 and CD73 ectonucleotidases and Hif1- $\alpha$ –dependent pathways.”                                                                                                                                                                                                                              |
| Autor/Autores         | Ioannis Morianos, Aikaterini I. Trochoutsoua, Gina Papadopouloua, Maria Semitekoloua, Aggelos Banosb, Dimitris Konstantopoulosc, Antigoni Manousopouloud, Maria Kapasae, Ping Weif, Brett Lomenickg, Elise Belaidih, Themis Kalamatasj, Klinta Karageorgiouk, Triantafyllos Doskasl, Federica Sallustom, Fan Panf, Spiros D. Garbisg, Francisco J. Quintanan, Georgina Xanthoua |
| Ano de Publicação     | 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Revista de Publicação | (PNAS) Proceedings of the National Academy of Sciences                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Relatar o potencial terapêutico da activina-A e o papel das ectonucleotidases CD39 e CD73 na supressão e atenuação patogênica de EMRR, encefalomielite (ADEM) e inflamações no SNC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Resultados Principais   | <p>Activina-A aumentada no SNC de pacientes com EMRR;</p> <p>Administração <i>in vivo</i> de activina-A melhora severidade de ADEM;</p> <p>Activina-A reprime patogenicidade de células Th17 e restringe o potencial encefalitogênico das células Th17;</p> <p>Sinalização de CD73 é essencial para a supressão mediada por activina-A das funções das células Th17 patogênicas;</p> <p>AhR (gene não patogênico de Th17) impulsiona CD73 e expressão de genes anti-inflamatórios em células Th17 em resposta a Activina-A;</p> <p>A supressão de Hif1-<math>\alpha</math> (fator indutor de hipóxia 1-<math>\alpha</math>) é essencial para modulação mediada por ativina-A da patogenicidade das células Th17;</p> <p>Activina-A associou as funções de CD39 e CD73 para reduzir as concentrações inflamatórias de eATP (ATP extracelular) em células Th17.</p> |

|            |                                                                                                                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusões | Activina-A apresenta funções supressoras de respostas patogênicas de células Th17 em humanos e camundongos, além de controlar autoimunidade do SNC.   |
| Destaque   | Papel de CD39 e CD73 mais associados a repressão e redução de atividades e são essenciais para essas funções nas supressões induzidas por activina-A. |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Crosstalk Between ATP-P2X7 and Adenosine A2A Receptors Controlling Neuroinflammation in Rats Subject to Repeated Restraint Stress.”                  |
| Autor/Autores         | Liliana Dias, Cátia R. Lopes, Francisco Q. Gonçalves, Ana Nunes, Daniela Pochmann, Nuno J. Machado, Angelo R. Tomé, Paula Agostinho, Rodrigo A. Cunha |
| Ano de Publicação     | 2021                                                                                                                                                  |
| Revista de Publicação | Frontiers in Cellular Neuroscience                                                                                                                    |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigar uma suposta interação entre P2X7R e A2AR no controle de disfunções do humor, uma vez que não se sabe se funcionam de forma independente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Resultados Principais   | <p>BBG (<i>brilliant blue G</i>) antagonista de P2X7R e cafeína, antagonista de A2AR preveniram neuroinflamação e alterações comportamentais causados pelo estresse repetitivo;</p> <p>Ambos os antagonistas também foram capazes de inibir a regulação positiva dos receptores;</p> <p>Há uma suposta interação entre os sistemas de sinalização purinérgica, em células microgliais N9 agonistas de ambos os receptores (BzATP de P2X7R e CGS26180 de A2AR) aumentaram os níveis de cálcio, tendo o efeito interrompido pela ação de antagonistas (JNJ47965567 de P2X7R e SCH58261 de A2AR);</p> <p>JNJ47965567 impediu o efeito de CGS26180, já SCH58261 atenuou o efeito de BzATP, o qual obteve aumento sob CGS26180.</p> |

|            |                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusões | Estudo evidencia uma ação conjunta entre P2X7R e A2AR no controle de neuroinflamação e na resposta adaptativa ao estresse, podendo assim criar um mecanismo que maximize ações neuroprotetoras. |
| Destaque   | Interação entre dois receptores purinérgicos P2X7R e A2AR no controle da reatividade microglial, cooperação demonstrada pela primeira vez.                                                      |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Src family kinases activity is required for transmitting purinergic P2X7 receptor signaling in cortical spreading depression and neuroinflammation.” |
| Autor/Autores         | Lingdi Nie, Dongqing Ma, John P. Quinn, Minyan Wang                                                                                                   |
| Ano de Publicação     | 2021                                                                                                                                                  |
| Revista de Publicação | The Journal of Headache and Pain                                                                                                                      |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Explorar a hipótese de que P2X7 transmite a sinalização para a família quinase Src (FQS) durante a depressão alastrante cortical (DAC) e neuroinflamação após DAC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Resultados Principais   | <p>A inibição sistêmica da atividade de FQS reduziu a suscetibilidade cortical ao DAC e neuroinflamação associado ao DAC;</p> <p>Interrupção da interação do receptor P2X7 e FQS reduz suscetibilidade cortical ao DAC e neuroinflamação associado ao DAC, reduzindo também a liberação de glutamato;</p> <p>NMDA (Receptores de ácido N Metil-D-aspartico) reverteu a suscetibilidade cortical reduzida para DAC, mas não a neuroinflamação de DAC induzida por TAT-P2X7 (peptídeo que imita a homologia Src);</p> <p>Interrompendo receptor de NMDA Fyn, mas não interferindo na interação de SCR reduziu suscetibilidade cortical à DAC;</p> <p>BzATP (agonista de P2X7R) reverteu a redução de suscetibilidade cortical de DAC por TAT-Fyn.</p> |

|            |                                                                                                                                                                                                     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusões | A atividade de FQS medeia a sinalização do receptor de P2X7 durante a propagação de DAC e sua neuroinflamação e facilita propagação pela via glutamatérgica, que é relevante em casos de enxaqueca. |
| Destaque   | P2X7R necessita da atividade de FQS para sinalização e neuroinflamação associada durante DAC                                                                                                        |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Microglia control the spread of neurotropic virus infection via P2Y12 signalling and recruit monocytes through P2Y12- independent mechanisms.”                                                                                                                                                                                                                                           |
| Autor/Autores         | Rebeka Fekete, Csaba Cserép, Nikolett Lénárt, Krisztina Tóth, Barbara Orsolits, Bernadett Martinecz, Előd Méhes, Bálint Szabó, Valéria Németh, Balázs Gönci, Beáta Sperlág, Zsolt Boldogkői, Ágnes Kittel, Mária Baranyi, Szilamér Ferenczi, Krisztina Kovács, Gergely Szalay, Balázs Rózsa, Connor Webb, Gabor G. Kovacs, Tibor Hortobágyi, Brian L. West, Zsuzsanna Környei, Ádám Dénes |
| Ano de Publicação     | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Revista de Publicação | Acta Neuropathologica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Estudar o recrutamento microglial em paralelo com uma infecção por vírus no cérebro e investigar a função da micróglia e dos receptores microgliais P2Y12 no controle da infecção em conjunto com as respostas neuroinflamatórias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Resultados Principais   | <p>Respostas mediadas por P2Y12 microglial são essenciais para o reconhecimento e eliminação eficaz de neurônios comprometidos após a infecção pelo vírus que atinge o cérebro via propagação transsináptica retrógrada;</p> <p>Recrutamento da micróglia ocorre dentro de algumas horas no organismo vivo e leva à fagocitose das células infectadas;</p> <p>Ausência de micróglia funcional ocasiona aumento de células desintegradas e vazamento de antígenos virais no meio extracelular, condição associada com infecções</p> |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>abundantes e o desenvolvimento de sintomas neurológicos;</p> <p>Os receptores P2Y12 são os principais geradores da fagocitose microglial <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> e P2Y12 microglial é essencial para respostas aos nucleotídeos liberados por neurônios no cérebro;</p> <p>Micróglia é a indutora-chave do recrutamento de monócitos para o cérebro em resposta à infecção por vírus neurotrópicos.</p> |
| Conclusões | Compreensão dos mecanismos de eliminação utilizados pela micróglia em vista do aumento de vírus neurotrópicos em casos de neurodegeneração auxilia no desenvolvimento de terapias em várias doenças comuns no cérebro.                                                                                                                                                                                              |
| Destaque   | Achados com relação a ação da micróglia e a importância da via P2Y12 para gerar resposta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### Plataforma Science Direct

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “The dualistic role of the purinergic P2Y12-receptor in an <i>in vivo</i> model of Parkinson’s disease: Signalling pathway and novel therapeutic targets.”                |
| Autor/Autores         | Andrá Iring, Adrián Tóth, Mária Baranyi, Lilla Otrókcsi, Laszlo V. Módis, Flora Goloncsér, Bernadett Varga, Tibor Hortobágyi, Dániel Bereczki, Ádám Dénes, Beáta Sperlagh |
| Ano de Publicação     | 2022                                                                                                                                                                      |
| Revista de Publicação | Pharmacological Research                                                                                                                                                  |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigou o envolvimento dos receptores P2Y12 nas fases aguda e subcrônica em modelos experimentais de Parkinson.                                                                                          |
| Resultados Principais   | Papel dualístico dos P2Y12Rs: essenciais para iniciar uma resposta inflamatória protetora, aumentando a sobrevivência e responsável por manter a micróglia ativada estimulando citocinas pró-inflamatórias; |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>Inativação de P2Y12R aumenta a mortalidade por MPTP (indutor dos sintomas) modulando fase inicial da ativação da micróglia;</p> <p>P2Y12R são necessários após tratamento com MPTP para controle maior do estado de neuroinflamação;</p> <p>Deficiência do gene P2Y12R em conjunto com bloqueio farmacológico são protetores contra sintomas induzidos por MPTP;</p> <p>Bloqueio de P2Y12R interrompe progressão da doença em estado sub crônico induzido por MPTP;</p> <p>P2Y12R media ativação da micróglia via ROCK e fosforilação de MAPK p38.</p> |
| Conclusões | Receptor possui papel de dupla função, entender de forma mais extensa esses mecanismos e suas sinalizações pode permitir uma modulação direcionada das respostas microgliais.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Destaque   | Nova funcionalidade para P2Y12R dentro de casos de Parkinson.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Adenosine A2A receptor involves in neuroinflammation-mediated cognitive decline through activating microglia under acute hypobaric hypoxia.” |
| Autor/Autores         | Peng-Zhi Chen, Wen-Juan He, Zhi-Ru Zhu, Guo-Ji E, Gang Xu, De-Wei Chen, Yu-Qi Gao                                                             |
| Ano de Publicação     | 2018                                                                                                                                          |
| Revista de Publicação | Behavioural Brain Research                                                                                                                    |

| Informações Específicas |                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | O estudo foi realizado para determinar se a neuroinflamação mediada por A2AR envolve deficiências cognitivas sob hipóxia hipobárica aguda. |
| Resultados Principais   | Inativação genética de A2AR pode prevenir o declínio da memória espacial, mas não as disfunções de humor;                                  |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>A inativação de A2AR também inibiu a ativação da micróglia e a produção de TNF;</p> <p>A2AR foi expressada principalmente na micróglia, mas não em neurônios e astrócitos do hipocampo;</p> <p>HH aguda induziu regulação positiva da micróglia do hipocampo.</p> |
| Conclusões | A inativação genética de A2AR preveniu o comprometimento da memória espacial em modelo de HH agudo. Neuroinflamação mediada por micróglia via ativação de A2AR no hipocampo tem potencial para a farmacoterapia.                                                     |
| Destaque   | Expressão baixa de A2AR em regiões fora da micróglia.                                                                                                                                                                                                                |

### Plataforma Google Acadêmico

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | " <i>In vivo</i> multimodal imaging of adenosine A1 receptors in neuroinflammation after experimental stroke."                                                                                                                                                                                       |
| Autor/Autores         | Ana Joya, María Ardaya, Alejandro Montilla, Maider Garbizu, Sandra Plaza-García, Vanessa Gómez-Vallejo, Daniel Padro, Juan José Gutiérrez, Xabier Rios, Pedro Ramos-Cabrer, Unai Cossío, Krishna R Pulagam, Makoto Higuchi, María Domercq Fabio Cavaliere, Carlos Matute, Jordi Llop, Abraham Martín |
| Ano de Publicação     | 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Revista de Publicação | (Theranostics) Ivyspring International Publisher                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Informações Específicas |                                                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigar o relacionamento de A1ARs com reações neuroinflamatórias decorrentes de derrames utilizando métodos de imagem multimodal. |
| Resultados Principais   | Superexpressão de A1ARs <i>in vivo</i> e <i>ex vivo</i> após derrame experimental, principalmente em micróglia e macrófagos;         |

|            |                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | A modulação terapêutica de A1ARs melhorou o derrame diminuindo ativação e proliferação da micróglia e macrófagos com radioligantes [ <sup>18</sup> F]DPA-714 e [ <sup>18</sup> F]FLT.                                        |
| Conclusões | Superexpressão de A1AR foi identificado na micróglia e leucócitos infiltrados. Ativação de A1AR foi capaz de induzir proteção contra isquêmico, e redução de reativos e micróglia/macrófagos após AVC experimental em ratos. |
| Destaque   | Papel inovatório dos receptores de A1A pós-derrame e com papel anti inflamatório.                                                                                                                                            |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Amyloid Peptide Induced Neuroinflammation Increases the P2X7 Receptor Expression in Microglial Cells, Impacting on Its Functionality.”             |
| Autor/Autores         | Carlos Martínez-Frailes, Caterina Di Lauro, Carolina Bianchi, Laura de Diego-García, Álvaro Sebastián-Serrano, Lisardo Boscá, Miguel Díaz-Hernández |
| Ano de Publicação     | 2019                                                                                                                                                |
| Revista de Publicação | Frontiers in Cellular Neuroscience                                                                                                                  |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Avaliar se as mudanças relacionadas à idade do P2X7R nas células da micróglia podem ser relevantes para a progressão da doença de Alzheimer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Resultados Principais   | <p>Em modelo de doença de Alzheimer familiar, células microgliais passam a expressar P2X7R em estágios adultos ao iniciar a microgliose;</p> <p>Há mudança no padrão de distribuição de P2X7R quando há neuroinflamação, aumentando sua expressão nas células microgliais;</p> <p>P2X7R é responsável pelo recrutamento e regulação de células microgliais nas placas senis, além de modular a capacidade fagocítica dessas células;</p> <p>Neuroinflamações, nesse caso o Alzheimer aumenta a expressão do receptor de P2X7 nas células microgliais em</p> |



|            |                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | estados avançados, sua ativação melhora a capacidade migratória das células para as placas senis mas diminui sua capacidade fagocitária.                                                                            |
| Conclusões | Tanto uma inibição farmacológica quanto a regulação negativa seletiva de P2X7R já foi demonstrada como mecanismos que melhoram o comportamento e o tamanho das placas senis em estágios iniciais e avançados de DA. |
| Destaque   | Há influência do estágio de progressão da doença na ação de P2X7R.                                                                                                                                                  |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “ <sup>[11C]</sup> JNJ54173717, a novel P2X7 receptor radioligand as marker for neuroinflammation: human biodistribution, dosimetry, brain kinetic modelling and quantification of brain P2X7 receptors in patients with Parkinson's disease and healthy volunteers.” |
| Autor/Autores         | Donatienne Van Weehaeghe, Michel Koole, Mark E. Schmidt, Stephanie Deman, Andreas H. Jacobs, Erika Souche, Kim Serdons, Stefan Sunaert, Guy Bormans, Wim Vandenberghe, Koen Van Laere                                                                                 |
| Ano de Publicação     | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Revista de Publicação | European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging                                                                                                                                                                                                            |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigar um marcador seletivo de P2X7R, o <sup>[11C]</sup> JNJ54173717 ( <sup>[11C]</sup> JNJ717) em pacientes saudáveis (PS) e com doença de Parkinson (DP). Observar possíveis diferenças entre PS e DP em relação a distribuição do receptor e diferenças estruturais e avaliar o efeito genotípico na afinidade de ligação e expressão do P2X7R. |
| Resultados Principais   | <sup>[11C]</sup> JNJ717 é um bom ligante para o estudo quantificado da expressão de P2X7R;<br><br>Nenhuma diferença entre as distribuições de <sup>[11C]</sup> JNJ717 foi identificado entre PS e DP;                                                                                                                                                  |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | Foram identificados sete polimorfismos nos nucleotídeos de P2X7R.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Conclusões | [ <sup>11</sup> C]JNJ717 é um marcador adequado para quantificar expressão de P2X7R reduzindo o tempo de espera no PET e sendo mais confortável para os pacientes. Há um possível efeito genotípico que pode causar variações de afinidade e expressão. Mesmo sem diferenças entre PS e DP, o marcador ainda se mostra útil para novas descobertas relacionadas a doenças neurodegenerativas. |
| Destaque   | O receptor de P2X7 tem uma expressão considerável no cérebro quando a micróglia é ativada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “The P2X7 receptor tracer [ <sup>11</sup> C]SMW139 as an <i>in vivo</i> marker of neuroinflammation in multiple sclerosis: a first-in man study.”                                                                                                                                                   |
| Autor/Autores         | Marloes H. J. Hagens, Sandeep S. V. Golla, Bienneke Janssen, Danielle J. Vugts, Wissam Beaino, Albert D. Windhorst, James O’Brien-Brown, Michael Kassiou, Robert C. Schuit, Lothar A. Schwarte, Helga E. de Vries, Joep Killestein, Frederik Barkhof, Bart N. M. van Berckel, Adriaan A. Lammertsma |
| Ano de Publicação     | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Revista de Publicação | European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging                                                                                                                                                                                                                                          |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Caracterização da farmacocinética do receptor do marcador de P2X7, [ <sup>11</sup> C]SMW139 em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente ativa (EMRR).                                                                                                                                                                   |
| Resultados Principais   | Demonstra-se que a ligação de [ <sup>11</sup> C]SMW139 ao marcador do receptor do P2X7 pode ser quantificado;<br><br>[ <sup>11</sup> C]SMW139BP <sub>ND</sub> (marcador e potencial de ligação) cerebral aumentou em pacientes com EMRR em comparação aos saudáveis;<br><br>Ligação específica foi diminuída em lesões ativas de EM. |
| Conclusões              | Primeiro estudo em pessoas demonstra que um modelo de entrada de plasma de dois tecidos reversíveis com k4                                                                                                                                                                                                                           |

|          |                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | fixo é o modelo escolhido para quantificar [ <sup>11</sup> C]SMW139 em controles saudáveis e pacientes com EMRR. |
| Destaque | Estudo mais focado na ação e quantificação do marcador que no P2X7.                                              |

| Informações Gerais    |                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “P2X7 Receptor (P2X7R) of Microglia Mediates Neuroinflammation by Regulating (NOD)-Like Receptor Protein 3 (NLRP3) Inflammasome Dependent Inflammation After Spinal Cord Injury.” |
| Autor/Autores         | Xiao Fan, Wei Ma, Yingyu Zhang, Li Zhang                                                                                                                                          |
| Ano de Publicação     | 2021                                                                                                                                                                              |
| Revista de Publicação | Medical Science Monitor                                                                                                                                                           |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Explorar os mecanismos pelos quais o receptor de P2X7 da micróglia regula a neuroinflamação após uma lesão na medula espinhal na inflamação dependente do inflamassoma NLRP3.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Resultados Principais   | <p>P2X7R microglial teve regulação positiva e negativa causada pelo BzATP (agonista de P2X7R), e regulação positiva causada pelo A-439070 (antagonista de P2X7R);</p> <p>Regulação positiva de P2X7R microglial medeia neuroinflamação decorrente da lesão;</p> <p>Mediação de neuroinflamação (ocasionada pela lesão na medula espinhal) por P2X7R microglial ocorre pela regulação do inflamassoma NLRP3.</p> |
| Conclusões              | Estudo demonstrou que a mediação da micróglia por P2X7R é feita pela regulação do inflamassoma NLRP3 após lesão na medula espinhal.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Destaque                | Expressão alta de P2X7R microglial colabora com a patologia da lesão, regulando e mediando a neuroinflamação no local.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Informações Gerais |
|--------------------|
|--------------------|

|                       |                                                                                                                               |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                | “Role of P2X4/NLRP3 Pathway-Mediated Neuroinflammation in Perioperative Neurocognitive Disorders.”                            |
| Autor/Autores         | Hui Yuan, Bo Lu, Yiqin Ji, Bo Meng, Ruichun Wang, Daofan Sun, Rongjun Liu, Xiaojie Zhai, Xiaoyu Li, Jinling Qin, Junping Chen |
| Ano de Publicação     | 2022                                                                                                                          |
| Revista de Publicação | (Hindawi) Mediators of Inflammation                                                                                           |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Explorar os efeitos da via de sinalização de P2X4/NLRP3 na neuroinflamação e comprometimento cognitivo após cirurgia e se há contribuição para a patogenicidade em Transtornos Neurocognitivos Perioperatórios (TNP).                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Resultados Principais   | <p>As disfunções cognitivas pós cirúrgica foram acompanhadas por um aumento significativo na expressão do receptor de P2X4 e NLRP3;</p> <p>5-BDBD (antagonista de P2X4) reduziu a expressão pós operativa de P2X4 no hipocampo, reduzindo também a ativação microglial e a inflamação, revertendo as disfunções cognitivas;</p> <p>5-BDBD também suprime a expressão de NLRP3 ativada pela cirurgia, o que pode indicar que NLRP3 estaria a jusante de P2X4R na patogenicidade de TNP.</p> |
| Conclusões              | Há relação entre a neuroinflamação e o comprometimento cognitivo após cirurgia e a ativação da via de sinalização P2X4/NLRP3 no hipocampo, a inibição dessa via mostra-se como uma possível maneira de prevenir TNP.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Destaque                | P2X4 e o inflamassoma NLRP3 contribuem para o desenvolvimento de TNP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Informações Gerais |                                                                                                                                                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título             | “Intravitreal injection of adenosine A2A receptor antagonist reduces neuroinflammation, vascular leakage and cell death in the retina of diabetic mice.” |

|                       |                                                                                                                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor/Autores         | Inês Dinis Aires, Maria Helena Madeira, Raquel Boia, Ana Catarina Rodrigues-neves, Joana Margarida Martins<br>António Francisco Ambrósio, Ana Raquel Santiago |
| Ano de Publicação     | 2019                                                                                                                                                          |
| Revista de Publicação | (Nature) Scientific Reports                                                                                                                                   |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigou o potencial terapêutico de um agonista de A2AR em um modelo de retinopatia diabética.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Resultados Principais   | <p>A administração intravítrea de SCH 58261 (antagonista de A2AR) em animais diabéticos diminui reatividade microglial;</p> <p>Diabetes aumentou na retina os níveis de TNF e IL-1<math>\beta</math> e tratamento com antagonista de A2AR atenuou levemente somente a expressão de TNF;</p> <p>Antagonista de A2AR protege a retina dos animais diabéticos, em específico as células ganglionares da retina (RGCs), supõe-se que ao controlar a reatividade da micróglia;</p> <p>Bloqueio de A2AR melhora propriedades da barreira hemato retiniana ao diminuir reatividade da micróglia;</p> <p>Antagonista de A2AR controlou inflamação, diminuiu perda celular, reduziu vazamento vascular, controlou reatividade microglial e restringiu neuroinflamação relacionada à diabetes.</p> |
| Conclusões              | Há potencial terapêutico no antagonista de A2AR no tratamento de retinopatia diabética ao controlar a neuroinflamação mediada pela micróglia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Destaque                | Bloqueio de A2AR auxilia na melhora de patofisiologias associadas à retinopatia diabética, visto que sua inativação controla a ação da micróglia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Informações Gerais |                                                                                                                                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título             | “Increased P2X7 Receptor Binding Is Associated With Neuroinflammation in Acute but Not Chronic Rodent Models for Parkinson’s Disease.” |

|                       |                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor/Autores         | Melissa Crabbé, Anke Van der Perren, Ilse Bollaerts, Savannah Kounelis, Veerle Baekelandt, Guy Bormans, Cindy Casteels, Lieve Moons, Koen Van Laere |
| Ano de Publicação     | 2019                                                                                                                                                |
| Revista de Publicação | Frontier in Neuroscience                                                                                                                            |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Investigar a disponibilidade de P2X7, em comparação com a disponibilidade da proteína translocadora (TSPO) em modelos de rato com doença de Parkinson.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Resultados Principais   | <p>Pico de ligação de P2X7 pós-injeção de 6-OHDA (6-hidroxidopamina) no dia 14;</p> <p>TSPO pico de ligação no dia 7;</p> <p>Aumento da disponibilidade de P2X7 co-localizada somente com a microglial;</p> <p>Não houve diferença na ligação de P2X7 no modelo de <math>\alpha</math>-SYN (alfa-sinucleína);</p> <p>No modelo agudo de doença de Parkinson, houve aumento da atividade de P2X7 correspondente com o aumento de TSPO;</p> <p>Nenhuma mudança detectada no modelo crônico de <math>\alpha</math>-SYN, ações de P2X7 e TSPO divergiram.</p> |
| Conclusões              | Confirma-se a presença de imunoreatividade de P2X7 microglial no modelo 6-OHDA com um aumento da sua disponibilidade.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Destaque                | Disponibilidade e aumento da expressão de P2X7 em conjunto com a micróglia, mas não em neurônios e astrócitos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Informações Gerais |                                                                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título             | “Assessment of neuroinflammation in the aging hippocampus using large-molecule microdialysis: Sex differences and role of purinergic receptors.” |

|                       |                                                                                                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor/Autores         | Amy E. Perkins, Michelle K. Piazza, Andrew S. Vore, Molly M. Deak, Elena I. Varlinskaya, Terrence Deak |
| Ano de Publicação     | 2020                                                                                                   |
| Revista de Publicação | Brain, Behavior and Immunity                                                                           |

| Informações Específicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa    | Relatar diferenças relacionadas à idade em níveis basais de proteína ou expressão de mRNA de moléculas inflamatórias chave ou em respostas inflamatórias a desafios, e analisar possíveis variações entre fêmeas e machos. Irá avaliar sistematicamente alterações nos níveis basais de marcadores inflamatórios no hipocampo e determinar se a manipulação farmacológica de P2X7 alteraria a liberação funcional de uma gama mais ampla de citocinas e quimiocinas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Resultados Principais   | <p>Não houve nenhuma diferença relacionada à idade na liberação de citocinas e quimiocinas após inserção da sonda de microdiálise;</p> <p>Diferenças entre os gêneros foram com relação a liberação de quimiocinas e de IL-1<math>\alpha</math>, os quais foram maiores em machos que em fêmeas em alguns períodos, demonstrando que o gênero é um possível bom preditor de trajetória neuroinflamatória;</p> <p>Avaliar o papel do controle mediado por P2X7 em IL-1<math>\beta</math> e a influência da idade no mesmo foi difícil visto o aumento de IL-1<math>\beta</math> extracelular ao ser administrado BzATP (agonista seletivo de P2X7);</p> <p>Outras quimiocinas e o IL-6 reduziram com o uso do BzATP, sugerindo um papel mais amplo para P2X7 na regulação de sinalização inflamatória de outras moléculas.</p> |
| Conclusões              | Pouca evidência demonstrou diferenças significativas relacionadas à idade, sendo mais notável variações relacionadas ao gênero, revelando a necessidade de mais estudo acerca do que possivelmente contribui para diferenças e perdas relacionadas ao envelhecimento do cérebro e as diferenças encontradas entre fêmeas e machos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Destaque                | P2X7 demonstrou uma possível regulação inflamatória em moléculas além de IL-1 $\beta$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| <b>Informações Gerais</b> |                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                    | “P2X7 Purinergic Receptor Is Involved in the Pathophysiology of Mania: a Preclinical Study.”                                                                                                                 |
| Autor/Autores             | Carolina Gubert, Roberta Andrejew, Carlos Eduardo Leite, Cesar Eduardo Jacintho Moritz, Juliete Scholl, Fabricio Figueiro, Flávio Kapczinski, Pedro Vieira da Silva Magalhães, Ana Maria Oliveira Battastini |
| Ano de Publicação         | 2019                                                                                                                                                                                                         |
| Revista de Publicação     | Molecular Neurobiology                                                                                                                                                                                       |

| <b>Informações Específicas</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo da Pesquisa           | Explorar a participação do P2X7R em um modelo farmacológico pré-clínico de mania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Resultados Principais          | <p>Associação entre o receptor de P2X7 e o modelo animal de mania (diminuição da resposta induzida por AMPH -D-anfetamina-, modelo farmacológico de mania, com o bloqueio de P2X7R);</p> <p>Indução do aumento dos níveis de metabólitos de dopamina (DOPAC) pelo AMPH e a prevenção desse aumento pelo antagonista de P2X7R (BBG) no hipocampo;</p> <p>A ação do antagonista de P2X7 envolveu a via dopaminérgica, não serotoninérgicos e o sistema glutamatérgico;</p> <p>Aumento na expressão de ENTPD3 seguido do tratamento com AMPH, prevenido com o bloqueio de P2X7R;</p> <p>ENTPD1 mostrou indicativos de aumento de sua expressão com o co-tratamento com BBG e AMPH; BBG e AMPH em conjunto aumentaram a adenosina sérica;</p> <p>Há indicativos de um possível potencial neuroprotetor pelo antagonista de P2X7R, o qual nesse modelo foi capaz de modular a astrogliose e reparar o cérebro, reduzindo os danos causados por AMPH.</p> |



|            |                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusões | Foi possível obter novas informações acerca do papel de P2X7R na patofisiologia em mania ao mediar a via dopaminérgica, astrogliose e mediadores purinérgicos. |
| Destaque   | Participação efetiva de P2X7R e seu antagonista em casos de bipolaridade, o receptor pode tornar-se um possível alvo terapêutico para a doença.                |