Adenozín – mediátor s multisystémovými účinkami (alebo hormón?)

Zora Lazúrová¹, Peter Mitro²

¹IV. interná klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice, Slovenská republika

²Klinika kardiológie LF UPJŠ a Východoslovenského ústavu srdcových chorôb, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Adenozín je nukleozid, ktorý sa podieľa na regulácii mnohých fyziologických, ale aj patologických pochodov v organizme. Je produkovaný takmer všetkými bunkami organizmu, metabolizuje sa hlavne enzýmom adenozín-deaminázou (ADA) a účinok je sprostredkovaný tromi typmi adenozínových receptorov. Tzv. adenozínergický systém významne ovplyvňuje činnosť kardiovaskulárneho systému, zohráva kľúčovú úlohu v riadení cirkadiálneho rytmu na úrovni centrálného nervového systému, reguluje kostný metabolizmus a aktiváciu imunitného systému. Adenozín sprostredkúva účinok niektorých hormónov, ale zároveň sám má autokrinné, parakrinné a systémové účinky. Dysbalancia hladín endogénneho adenozínu, resp. zmena senzitivity jeho receptorov, sa uplatňuje v etiopatogenéze mnohých chorôb, preto terapeutické ovplyvnenie adenozínergického systému predstavuje nové možnosti liečby vo viacerých oblastiach medicíny.

Kľúčové slová: adenozín – adenozindeamináza – diabetes mellitus – hormón – kardiovaskulárny systém

Adenosine – a mediator with multisystemic effects (or a hormone?)

Summary

Adenosine is a nucleoside regulating many physiological and pathological processes in human organism. It is produced by almost all cells and is metabolised by adenosine deaminase enzyme. Effect of adenosine is mediated by three types of adenosine receptors. Adenosinergic system significantly influences function of cardiovascular system, furthermore it plays a key role in sleep homeostasis, in regulation of bone metabolism and activation of immune system. Adenosine mediates effect of various hormones, but also adenosine itself has its own autocrine, paracrine and systemic effects. Changes in endogenous adenosine levels, or changes of adenosine receptor sensitivity, may play a role in ethiopathogenesis of many diseases. Thus adenosinergic system can become a target for new therapeutical possibilities in many fields of medicine.

Key words: adenosine – adenosine deaminase – cardiovascular system – diabetes mellitus – hormone

Úvod

Adenozín bol objavený v 20. rokoch minulého storočia ako látka s významným vazodilatačným efektom, až v 80. rokoch 20. storočia sa zistil jeho regulačný efekt na úrovni viacerých systémov organizmu. Spočiatku mu boli pripisované iba funkcie neurotransmitera autonómneho nervového systému, avšak stále viac štúdií dokazuje omnoho širšie spektrum jeho účinkov. V poslednom čase sa začal používať termín tzv. **adenozínergický systém** [1].

Fyziológia a metabolizmus

Adenozín je látka s nukleozidovou štruktúrou molekuly s purínovým jadrom (obr). Tvorí sa takmer vo všetkých bunkách organizmu ako „odpadový produkt“ energetického metabolizmu, ktorý vzniká enzymatickou degradá-

Obr. Vzorec molekuly adenozínu

ciou adenínových nukleotidov, najmä ATP (adenozíntrifosfátu). Intracelulárne produkovaný adenozín reguluje ďalšie metabolické pochody v bunke, má teda predovšetkým autokrinné pôsobenie. Za fyziologických okolností sa na hladine extracelulárneho adenozínu v krvi podieľa predovšetkým endotel, hladkosvalové bunky cievnej steny, lymfocyty, a taktiež je uvoľňovaný zo zakončení neurónov autonómneho nervového systému. K lokálne zvýšenej produkcii dochádza pri poškodení buniek zápalom, ischemiou alebo z maligne zmenených buniek. Hlavný enzým podieľajúci sa na tvorbe extracelulárneho adenozínu je 5'-nukleotidáza (CD73), ktorý sa nachádza na povrchu väčšiny buniek, najmä lymfocytov. Molekula adenozínu má veľmi krátky polčas (niekoľko sekúnd), takže stabilná hladina v krvi je výsledkom dynamického procesu neustálej tvorby a degradácie. Enzým adenozíndeamináza (ADA) je hlavným degradačným enzýmom, v menšom množstve sa na odbúravaní adenozínu podieľa aj adenozínkináza [1].

Účinky extracelulárneho adenozínu na jednotlivé systémy organizmu sú sprostredkované jeho väzbou na adenozínové receptory (AR). Jedná sa o receptory spriahnuté s G proteínmi. Existujú 3 druhy AR: AR1, AR2A, AR2B a AR3. S najväčšou afinitou sa adenozín viaže na **AR1**, ktoré majú prevažne inhibičné účinky, a najviac sa podieľajú na regulácii kardiovaskulárneho systému a kostného metabolizmu. **AR2** má 2 subtypy – AR2A a AR2B, ktoré mediujú skôr stimulačný efekt adenozínergického systému. Okrem kardiovaskulárneho systému sa AR2 podieľajú na regulácii metabolických pochodov a CNS. Aktivácia AR2A má navyše antiagregačné a antiinflatórne pôsobenie. AR2B sú exprimované okrem iného aj na povrchu mastocytov, na základe čoho sa im pripisuje možný podiel v rozvoji alergických reakcií. **AR3** receptory sú z klinického hľadiska najmenej významné a doposiaľ aj najmenej preskúmané [1,2].

V klinickej praxi sú už dávno používané niektoré lieky, ktorých účinok je založený na zásahu do metabolizmu adenozínu. Medzi najznámejšie antagonisty AR patrí kofeín a teofylín. Naopak agonistami je syntetický adenozín, regadenoson a dipyrídamol [1].

Predpokladá sa, že interindividuálne rozdielna expresia a distribúcia AR, a tiež rôzne polymorfizmy v génoch pre AR, ADA resp. ďalších enzýmov zapojených do metabolizmu adenozínu, môžu spôsobovať rozdiely v jeho hladinách, a rovnako aj rozdiely v citlivosti receptorov pre adenozín, ktoré môžu zohrávať úlohu v patofyziologických mechanizmoch niektorých ochorení, a predisponovať tak jedinca k určitým chorobám alebo naopak predstavovať protektívny faktor. Viaceré štúdie dokázali ochranný efekt adenozínu na kardiovaskulárny systém [2]. Boli popísané niektoré génové polymorfizmy v géne pre ADA, ktoré sa vo veľkej miere nachádzali u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a boli asociované s nižším množstvom sérového adenozínu [3]. Úplný deficit ADA je závažným imunodeficitným stavom, pri ktorom okrem poruchy bunkovej a humorálnej imunity bývajú prítomné aj iné patologické odchýlky [4]. Na

úrovni CNS už napríklad aj diskrétné zmeny v citlivosti AR vedú k individuálne rozdielnej hĺbke spánku [5]. V literatúre neustále pribúdajú poznatky o nových multisystémových účinkoch adenozínu, preto vzniká otázka, či ho možno stále považovať iba za mediátor, alebo ho môžeme nazývať aj hormónom?

Kardiovaskulárny systém

Vplyv adenozínu na reguláciu činnosti kardiovaskulárneho systému je zatiaľ preskúmaný asi najviac. Adenozín pôsobí priamo na bunky myokardu, na prevodový systém srdca, reguluje tonus koronárnych artérií a zohráva úlohu v patogenéze niektorých typov synkopálnych stavov [2]. V kardiológii sa bežne využíva exogénne podaný adenozín pri diagnostike a liečbe. Z diagnostického využitia ide napríklad o stanovenie frakčnej prietokovej rezervy (FFR) pri koronarografickom vyšetrení alebo tzv. „adenozínový test“ používaný v diferenciálnej diagnostike niektorých arytmogénnych druhov synkop. Terapeuticky sa aplikácia exogénneho adenozínu používa na termináciu niektorých typov supraventrikulárnych tachykardií.

Adenozín má priaznivé účinky na kardiovaskulárny systém, za rôznych fyziologických ale aj patologických situácií pôsobí kardioprotektívne, optimalizuje energetické požiadavky kardiomyocytov a zlepšuje perfúziu srdcového svalu, antagonizuje adrenergný efekt sympatiku a katecholamínov [2]. Za určitých okolností však môžu príliš vysoké alebo naopak príliš nízke hladiny viesť k dysregulácii autonómneho nervového systému, čo sa manifestuje ortostatickými alebo vazovagálnymi synkopami [6]. Zriedkavejším typom je tzv. adenozín-senzitívna synkopa, ktorá je typom arytmogénnej synkopy spôsobenej funkčnou paroxyzmálnou AV blokádou [7].

Akútny infarkt myokardu

Adenozín sa zapája do riadenia akútnych či chronických adaptačných mechanizmov. Dokáže okamžite zvýšiť energetické zásobenie myokardu vazodilatáciou koronárnych artérií a mobilizovať zdroje energie stimuláciou glykolýzy a ovplyvnením inzulínovej senzitivity kardiomyocytov. Keďže zároveň pôsobí bradykardizujúco a inhibuje adrenergné účinky sympatiku a katecholamínov, znižuje energetické nároky myokardu. Pri akútnej ischemii myokardu sa adenozín vo veľkom množstve uvoľňuje z poškodených buniek. Chráni postihnutý myokard nielen vďaka energetickej optimalizácii a ochrane pred pôsobením katecholamínov, ale pôsobí zároveň antiinflatórne, stimuluje tvorbu protizápalovo pôsobiacich cytokínov, eliminuje nadmernú infiltráciu nekrotickej oblasti imunkompetentnými bunkami, chráni ešte viabilné kardiomyocyty pred ďalším poškodením a znižuje tak výslednú plochu infarktového ložiska [2]. Tieto poznatky viedli k skúmaniu vplyvu exogénne podávaného adenozínu pri ischemii srdcového svalu. Humánna štúdia AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study ADenosine) poukázala na priaznivé pôsobenie kontinuálne podávaného adenozínu (v podobe 3 hodiny trvajúcej infúzie) u pacien-

tov s akútnym infarktom myokardu. V skupine pacientov, ktorá adenozín dostávala, došlo k redukcii veľkosti ložiska o 33 % v porovnaní s kontrolnou skupinou. V podskupine pacientov, u ktorých sa jednalo o infarkt prednej steny, bola priemerná veľkosť ložiska až o 67 % menšia. Pokračovaním tohto výskumu bola štúdia AMISTAD II, v ktorej došlo až k 50% redukcii veľkosti nekrotického ložiska u pacientov so akútnym infarktom myokardu s eleváciami ST (STEMI – ST-elevation myocardial infarction), ktorí podstúpili reperfúziu liečbu a zároveň im bol podaný adenozín, než u tých, ktorí absolvovali intervenčný výkon bez súčasného podávania adenozínu. Post-hoc analýza dokázala signifikantný pokles mortality po 1 a 6 mesiacoch od prekonania IM u pacientov, ktorým bol aplikovaný adenozín do 3 hodín od začiatku vzniku symptómov [8].

Arytmie

Jeden z prvých objavených účinkov adenozínu na srdce bol jeho tlmivý efekt na tvorbu a vedenie vzruchu, z čoho vyplýva aj indikácia na podanie exogénneho adenozínu v liečbe niektorých druhov supraventrikulárnych tachykardií, ktorých reentry okruh prechádza AV (atrioventrikulárnym) uzlom. Distribúcia AR na kardiomyocytoch nie je homogénna, v najväčšom počte sa nachádzajú v predsieniach, najmä v SA a AV uzle, distálne smerom na komory ich ubúda, preto adenozín pôsobí takmer výhradne na predsieň [2]. Negatívny chronotropný a dromotropný efekt adenozínu je spôsobený priamym ovplyvnením káliových a kalciových kanálov, ktorý je sprostredkovaný aktiváciou AR1. Antiadrenergný efekt adenozínu taktiež nepriamo prispieva k útlmu tvorby a vedenia vzruchu [9]. Náhle vyplavenie väčšieho množstva tohto nukleozidu môže spôsobiť prechodnú funkčnú AV blokádu. Viaceré štúdie realizované nielen na zvieratách, ale aj na ľuďoch dokázali, že pri akútnom infarkte myokardu dochádza k vyplaveniu veľkého množstva adenozínu z poškodených kardiomyocytov, čo môže prechodne viesť k funkčnej AV blokáde, aj keď AV uzol nie je ischemicky vôbec postihnutý [10].

Predpokladá sa, že adenozín zohráva úlohu v patogenéze fibrilácie predsieni. Zvýšený výskyt tejto poruchy rytmu je pozorovaný po operačnom zavedení aortokoronárneho bypassu (CABG – coronary artery bypass graft). Jednou z teórií bola postischemicky zvýšená produkcia lokálneho adenozínu. Až štúdia amerických autorov túto teóriu potvrdila v praxi, keď parenterálne podanie antagonistu adenozínu (teofylínu) navodilo sínusový rytmus u viac ako 50 % pacientov [11].

Úloha adenozínu je popisovaná aj v patogenéze sick sinus syndrómu. Podávanie jeho antagonistov ako napr. teofylínu, alebo selektívnejších – tekaadenosonu a selodenosonu, je jednou z možností liečby choroby sínusového uzla u symptomatickej formy tohto ochorenia [12].

Synkopy

Adenozín hrá významnú úlohu v patogenéze niektorých druhov synkopálnych stavov. Jedná sa predovšet-

kým o vazovagálne synkopy a arytmogénne synkopy na podklade funkčnej paroxyzmálnej AV blokády. Podľa hladiny adenozínu ich možno rozdeliť na tzv. vysoko-adenozínové a nízko-adenozínové. Odchýlky v hladinách endogénneho adenozínu a citlivosť jeho receptorov je pravdepodobne spôsobená polymorfizmami v génoch pre AR alebo enzýmov zapojených do metabolismu adenozínu [6,7].

Vysoko-adenozínová synkopa

Vazovagálne synkopy (VVS) sú charakteristické zvýšenými hladinami vnútorného adenozínu, ktorý sa podieľa na vazodepresorickej alebo kardiioinhibičnej vazovagálnej reakcii. Adenozín svojím vazodilatačným a bradykardizujúcim účinkom je zodpovedný za reflexný pokles tlaku krvi a pokles srdcovej frekvencie až tranzitnú asystóliu. Za normálnych okolností je ortostatická reakcia spojená s miernym zvýšením adenozínu, ktoré je dostatočne vyvážené stimuláciou sympatiku, preto nedochádza k signifikantnej hypotenzii alebo bradykardii a klinickým prejavom. Jedinci so zvýšenými bazálnymi hladinami adenozínu už pri minimálnych stimuloch nedokážu kompenzovať adrenergným systémom vzostup hladín adenozínu. Dochádza tak k manifestácii vazovagálnej reakcie vo forme presynkopy až synkopy [6].

V štúdií Brignole et al mali pacienti so sklonom k vazovagálnym synkopám významne vyššie bazálne hladiny adenozínu pred začatím testu na naklonenej rovine (HUTT – head-up-tilt-test) a po indukcii VVS došlo k ďalšej signifikantnej elevácii hladiny adenozínu v porovnaní s pacientmi, u ktorých bol HUTT negatívny [13].

Nízko-adenozínová synkopa

Tzv. nízko-adenozínová alebo aj adenozín-senzitívna synkopa je zriedkavejším druhom arytmogénnej synkopy, ktorá sa vyskytuje u pacientov s dlhodobou nízkymi hladinami endogénneho adenozínu. Kompenzačným mechanizmom u týchto pacientov dochádza k up-regulácii AR a k ich zvýšenej senzitivite. Preto príležitostné nadmerné vyplavenie adenozínu vedie k paroxyzmálnej funkčnej AV blokáde, čo sa klinicky manifestuje krátkodobými poruchami vedomia vznikajúcimi typicky náhle, bez predchádzajúcich prodrómov. Na diagnostiku tohto typu synkopy sa používa adenozínový test, pri ktorom bolusové podanie exogénneho adenozínu vedie k reprodukcii symptómov. Za pozitívny test hodnotíme nálež AV blokády s maximálnym RR intervalom > 6 s alebo AV blokády dĺžky minimálne 10 s. Podľa niektorých štúdií je senzitivita a najmä špecificita tohto testu porovnateľná až vyššia než invazívne elektrofyziologické vyšetrenie [7]. Títo pacienti sú väčšinou indikovaní na trvalú kardiostimuláciu, avšak pribúda dôkazov aj o účinnosti podávania antagonistov adenozínu – teofylínu – v prevencii recidívy adenozín-senzitívnych synkopálnych stavov [14].

Endokrinný systém a metabolizmus

Adenozín bol dlho považovaný za mediátor účinku niektorých hormónov, avšak v poslednom čase pribúdajú

údaje o jeho samostatnom autokrinnom, parakrinnom, ale aj systémovom pôsobení.

Štítna žľaza

Vzťah medzi hormónmi štítnej žľazy a purínergickým systémom je všeobecne známy. Adenozín reguluje hladiny tyroidálnych hormónov a zároveň tyroxín a trijódtyronín ovplyvňujú produkciu adenozínu. Viaceré práce popisali supresívny účinok adenozínu na hladinu TSH prostredníctvom aktivácie AR1 v hypofýze [15].

V patofyziológii niektorých symptómov a metabolických zmien pri hypertyreóze alebo hypotyreóze sa pravdepodobne podieľajú dysbalancie hladín intracelulárneho a extracelulárneho adenozínu. Pri zníženej funkcii štítnej žľazy dochádza k zvýšenej produkcii adenozínu, ktorá je spôsobená zvýšenou aktivitou 5-nukleozidázy, čo má za následok bradykardizujúci efekt, na úrovni CNS prostredníctvom zvýšenia syntézy inhibične pôsobiacich mediátorov spôsobuje poruchy nálady, anxiety, nadmernú únavnosť a bradypsichizmus. Na zvieracom experimentálnom modeli bola popísaná porucha lipolytickej odpovede tukového tkaniva na pôsobenie catecholamínov u jedincov s hypotyreózou, ktorá sa upravila po normalizácii hladiny adenozínu podaním exogénnej ADA, aj napriek pretrvávaniu hypotyreózy [16].

Adenozín sa v značnej miere podieľa na klinickej manifestácii porúch funkcie štítnej žľazy. Pri nadmernej funkcii štítnej žľazy množstvo adenozínu významne klesá, čo sa prejaví chýbaním kontraregulácie hyperreaktivity symptómov a klinickými príznakmi ako tachykardia, chudnutie, zrýchlený metabolizmus, excitácia, nespavosť a pod.

Ghrelin/GHRH

Ghrelin – hormón hladu – je produkován bunkami sliznice gastrointestinálneho traktu, ktorého účinok je sprostredkovaný väzbou na tzv. ghrelin/GHSR1 (ghrelin/growth-hormone-secretagoge-receptor 1) v hypotalamo-hypofýzovej oblasti. Tieto receptory sú aktivované okrem ghrelínu aj hormónom podobným rastovému hormónu (GHRH – growth hormone releasing hormone). Po ich aktivácii oboma ligandami dochádza k zvýšeniu chuti do jedla, a zároveň aj k vyplaveniu rastového hormónu. Smith et al v roku 2000 zistili, že adenozín lokálne produkován v hypofýze je ďalším agonistom týchto receptorov, avšak po ich aktivácii adenozínom dochádza výlučne k zvýšeniu chuti do jedla, bez súčasného pôsobenia na sekréciu rastového hormónu. Pravdepodobne ide o aktiváciu rôznych podjednotiek receptorov, ale podrobnejšie vysvetlenie doposiaľ nebolo publikované [17].

Synergický vzťah medzi ghrelínom a adenozínom v regulácii príjmu potravy je dokázaný nielen na úrovni ghrelínových receptorov v CNS, ale známy je aj stimulačný efekt adenozínu na sekréciu ghrelínu zo žalúdočnej sliznice [18].

Diabetes mellitus

Adenozín zasahuje do procesu využitia glukózy, reguluje glukoneogézu a glykogenolýzu. Má synergické

účinky s inzulínom, zvyšuje senzitivitu tkanív na pôsobenie inzulínu, priamo potencuje jeho efekt, a nepriamo svojim antiinflatórnym a imunosupresívnym účinkom tlmí produkciu zápalových cytokínov v tukovom tkanive. V poslednom čase pribúda dôkazov aj o jeho priamom pôsobení na B-bunky pankreasu [19].

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sa vyskytuje nielen u obéznych, ale aj u chudých jedincov. V skupine pacientov bez prítomnosti obezity je jedným z možných patofyziologických mechanizmov DM2T práve zvýšená aktivita ADA, ktorá v nadmernom množstve degraduje adenozín. Príčinami môžu byť geneticky podmienené variácie v štruktúre molekuly enzýmu ovplyvňujúce jeho aktivitu [20].

Elevovaná hodnota ADA sa podieľa na vzniku inzulínovej rezistencie zvýšeným odbúraním adenozínu, ale aj priamym vplyvom na endogénne látky s inkretívnym účinkom (glucagon-like-peptide 1 – GLP1 a GIP – glucose-dependent insulin tropic peptide) [21].

Existujú viaceré štúdie, v ktorých bola dokázaná signifikantne vyššia aktivita ADA u pacientov s DM2T a tiež pozitívna korelácia medzi ADA a hodnotou glykémie nalačno, glykemickým profilom, HbA_{1c}, inzulínom a indexom inzulínovej rezistencie (HOMA-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance). V literatúre sú publikované aj výsledky práce, ktorá zaznamenala významne vyššie hladiny ADA u neobéznych pacientov s DM2T v porovnaní s obéznyimi. V práci amerických autorov bol popísaný pokles aktivity ADA u pacientov s DM2T po začatí liečby metformínom a hodnoty tohto enzýmu boli signifikantne nižšie u pacientov s dobre kompenzovaným diabetom. Zvýšená hladina ADA predstavuje jeden rizikových faktorov pre vznik DM2T a jeho komplikácií a perspektívne by bolo možné ho zaradiť ako jeden z markerov kompenzácie diabetu 2. typu [22].

Vplyv na rast vlasov

Viaceré štúdie in vivo a in vitro dokázali priaznivý vplyv adenozínu na rast vlasov. Zvýšením produkcie rastových faktorov (FGF7, FGF2, VEGF, IGF1 a β -katenin) dochádza k stimulácii proliferácie buniek dermálnej papily a predĺženiu anagénovej fázy rastu vlasu. Výskum japonských autorov dokázal signifikantnú redukciu androgénnej alopecie u mužov po 12 mesiacoch lokálne aplikovaného krému s obsahom adenozínu v porovnaní s placebom, a taktiež signifikantnú stimuláciu rastu vlasov u 30 žien. Úloha endogénneho adenozínu na rast vlasov však nebola doposiaľ skúmaná [23].

Imunitný systém

Adenozín pôsobí antiinflatórne a imunosupresívne a spolu so svojim degradačným enzýmom – ADA je považovaný za kľúčový faktor bunkovej imunity. Adenozín inhibuje aktiváciu T-lymfocytov, čím bráni aktivácii ďalších imunokompetentných buniek a navyše priamo stimuluje tvorbu protizápalových cytokínov.

Adenozín je lokálne produkován zápalovo zmeneným tkanivom, kde má za úlohu indukovať tvorbu pro-

tizápalových cytokínov, inhibuje sekréciu prozápalových mediátorov a reguluje prekrvenie inflamovaného ložiska. Nedávno publikovaná práca porovnávala zápalovú odpoveď organizmu po izolovanej laparotómii (bez ďalšej intervencie v brušnej dutine) medzi skupinou potkanov, ktorí perioperačne dostávali infúziu s obsahom adenozínu, magnézia a lidokaínu, a kontrolnou skupinou bez akejkoľvek liečby. Jedinci, ktorým bola podaná adenozínová infúzia, mali hodinu po laparotómii signifikantne nižšie hladiny zápalových markerov (C-reaktívny proteín, interleukín 6, trombocyty) a významne zvýšený antinfiamatórne pôsobiaci cytokín (interleukín 10) [24].

Na jednej strane je adenozín prospešný v regulácii lokálnej a systémovej zápalovej odpovede organizmu, na strane druhej však jeho trvalo zvýšené hladiny navodzujú imunodeficit. Deficit ADA predstavuje závažné ochorenie nazývané SCID (severe combined immunodeficiency). Ide o autozomálne recesívnu chorobu s mutáciou v géne pre ADA na 20. chromozóme. Prejavuje sa poruchou bunkovej a humorálnej imunity zapríčinenou hromadením adenozínu a S-adenozylhomocysteínu, ktoré bránia maturácii B-lymfocytov aj T-lymfocytov. Pacienti trpia častými bakteriálnymi, vírusovými a mykotickými infekciami so závažným priebehom, typická je hypoplázia týmusu a tiež degeneratívne zmeny skeletu [4].

V najnovších štúdiách bola dokázaná aj úloha adenozínu v etiopatogenéze niektorých autoimunitných ochorení a malignít. Adenozínerný systém tak predstavuje jeden z cieľov nových možností liečby niektorých onkologických a reumatologických ochorení [25]. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie s monoklonálnymi protilátkami proti CD73 (5'-nukleotidáza) [26].

Kostný metabolizmus

Kosť predstavuje dynamický metabolicky aktívny orgán, v ktorom neustále prebieha proces remodelácie regulovaný predovšetkým humorálnymi mechanizmami. V poslednom čase pribúdajú informácie o význame adenozínu a jeho receptorov v regulácii odbúravania a tvorby tkaniva kosti, ktoré nielen objasňujú fyziologické, resp. patofyziologické pochody, ale predstavujú aj nové možnosti v liečbe osteoporózy [27].

Kosť

Dysbalancia hladín adenozínu môže narušovať rovnováhu medzi resorpciou a novotvorbou kosti. Je známe, že pacienti s deficitom ADA (SCID) majú osteochondrálnu dyspláziu, časté sú deformity rebier, lopatiek a panvy. Chýbanie degradačného enzýmu ADA spôsobuje vysoké hladiny endogénneho adenozínu, ktorý alteruje normálnu osteogenézu najmä v období vývoja. Po substitučnej liečbe ADA, resp. po transplantácii kostnej drene, po 6–12 mesiacoch dochádza k významnej redukcii abnormalít skeletu [28].

Adenozín zasahuje do kostného metabolizmu ovplyvnením systému RANK-RANKL-osteoprotegerín (RANK – receptor activator of nuclear factor kappa-B/receptor akti-

vátora nukleárneho faktora kappa B RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/ligand receptora aktivátora nukleárneho faktora kappa B). Aktiváciou A1-receptorov indukuje tvorbu RANKL a zvyšuje aktivitu osteoklastov, čo vedie k urýchleniu resorpcie tkaniva kostí. Prostredníctvom AR2A receptorov naopak inhibuje syntézu RANKL, a tým spomaľuje proces kostnej resorpcie a tiež potláča dozrievanie osteoklastov. Na osteoprogenitorových bunkách sú najviac exprimované AR2B receptory, prostredníctvom ktorých adenozín pôsobí výrazne proliferačne a podporuje nielen delenie, ale aj ich diferenciáciu na osteoblasty [27].

Na základe týchto poznatkov usudzujeme, že pôsobenie adenozínu na kostné tkanivo je komplexné, a reguluje tak dynamiku procesu resorpcie a novotvorby kosti, ktorá je podmienená rozličnou expresiou jednotlivých typov AR.

Chrupavka

Tkanivo chrupavky je taktiež regulované lokálne produkovaným adenozínom. Pri poklese hladiny adenozínu dochádza k aktivácii metaloproteináz, ktoré deštruuujú tkanivo chrupavky. Niektoré systémové zápalové ochorenia, ako napr. reumatoidná artritída alebo systémový lupus erythematosus, sú sprevádzané zvýšením aktivity ADA, čo lokálne vedie k poklesu hladiny adenozínu v synoviálnej tekutine, a tým k urýchlenej deštrukcii chrupavky [25,27].

Centrálny nervový systém

Adenozín je dôležitým neurotransmitterom v CNS, ktorý má prevažne inhibičné účinky. Pôsobí na kognitívne funkcie, pamäť, emocionálne ladenie, a jeho hlavnou úlohou je regulácia cirkadiálneho rytmu. Už minimálna dysbalancia v hladinách tohto neuromediátora, alebo zmena exprese, distribúcie a senzitivity jeho receptorov, sa môže prejavovať poruchami spánku, poruchami kognitívnych funkcií, demenciou alebo anxiózne-depresívnym syndrómom.

Regulácia spánku

Adenozín je považovaný za jeden z najvýznamnejších regulátorov cyklu spánku a bdenia na úrovni CNS, patrí do skupiny tzv. endogénnych somnogénov. Predpokladá sa, že tvorí prepojenie medzi humorálnymi a neurálnymi riadiacimi mechanizmami. Počas bdenia sa pri vysokej aktivite neurónov tvorí čerpaním energie z ATP adenozín, následne dochádza k jeho akumulácii v kortikálnej oblasti, čo sa prejaví útlmom funkcie CNS a aktiváciou A1R a A2R v bazálnej oblasti predného mozgu, laterálneho hypotalamu, tuberomamilárneho komplexu, formatio reticularis a n. accumbens, navodzuje spánok, pri ktorom sa hladiny adenozínu opäť znižujú. Pokles množstva adenozínu počas spánku potom vedie k postupnému prebúdzaniu. Adenozín navodzuje predovšetkým non-REM spánok, pri ktorom je činnosť neurónov výraznejšie tlmená, prebieha ich rýchlejšia regenerácia a jeho efektívnejšia degradácia [29].

Mechanizmy účinku kofeínu na CNS sú spôsobené kompetitívnym antagonizmom adenozínu na jeho receptoch. Blokádou AR dochádza k eliminácii tlmivých účinkov adenozínu, čo sa prejaví excitáciou, stratou pocitu únavy, zlepšením kognitívnych funkcií, urýchlením ukladania pamäťových stôp, predĺženým zaspávaním, skrátením dĺžky non-REM spánku a znížením hĺbky spánku. Efekt kofeínu na vigilitu je však individuálny, rôzna senzitivita, resp. dĺžka účinku kofeínu sa vysvetľuje prítomnosťou rôznych polymorfizmov v géne pre AR2A [5].

Predpokladá sa geneticky podmienená dysbalancia v hladinách adenozínu, v expresii a distribúcii jednotlivých typov AR, prípadne polymorfizmy v géne pre ADA u pacientov trpiacich nespavosťou. Už minimálne zmeny sa prejavujú fyziologickými interindividuálnymi rozdielmi v potrebnej dĺžke spánku, v hĺbke spánku, v zastúpení REM a non-REM spánku a v rýchlosti procesu zaspávania a prebúdzania. Farmakologické ovplyvnenie adenozínnergického systému je pravdepodobne v budúcnosti jednou z možností liečby porúch spánku [29].

Záver

Adenozín je významným mediátorom, resp. hormónom s multisystémovými účinkami. Zohráva úlohu v regulácii kardiovaskulárneho, imunitného a endokrinného systému, riadi metabolické procesy v tukovom a kostnom tkanive. Je mediátorom na úrovni centrálného a periférneho nervového systému. Dysbalancia hladín endogénneho adenozínu sa pravdepodobne uplatňuje v etiopatogenéze mnohých chorôb. Exogénne podanie adenozínu a adenozínových antagonistov nachádza využitie v diagnostike a terapii niektorých ochorení v kardiológii. Terapeutické ovplyvnenie adenozínnergického systému predstavuje nové možnosti liečby vo viacerých oblastiach medicíny.

Literatúra

- Sheth S, Brito R, Mukherjee D et al. Adenosine Receptors: Expression, Function and Regulation. *Int J Mol Sci* 2014; 15(2): 2024–2052. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms15022024>>.
- Headrick JP, Peart JN, Reichelt ME et al. Adenosine and its receptors in the heart: Regulation, retaliation and adaptation. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808(5): 1413–1428. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbame.2010.11.016>>.
- He HR, Li YJ, He GH et al. The adenosine eaminase gene polymorphism is associated with chronic heart failure risk in Chinese. *Int J Mol Sci* 2014; 15(9): 15259–15271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms150915259>>.
- Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). *J Clin Immunol* 2017; 37(4): 351–356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-017-0373-y>>.
- Lazarus M, Chen JF, Huang ZL et al. Adenosine and Sleep. *Handb Exp Pharmacol* 2017. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/164_2017_36>.
- Shen WK, Hammil SC, Munger TM et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(1): 146–154.
- Donateo P, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of Syncope in Patients With Positive Adenosine Triphosphate Test. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1): 93–98.
- Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMIS-TAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(11): 1775–1780.
- Fenton RA, Dobson JG Jr. Adenosine A1 and A2 receptor effects on G-protein cycling in beta-adrenergic stimulated ventricular membranes. *J Cell Physiol* 2007; 213(3): 785–792.
- Kaplan JL, Gao E, De Garavilla L et al. Adenosine A1 antagonism attenuates atropine-resistant hypoxic bradycardia in rat. *Acad Emerg Med* 2003; 10(9): 923–930.
- Yavuz T, Bertolet B, Bebooul Y et al. Role of endogenous adenosine in atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Clin Cardiol* 2004; 27(6): 343–346.
- Verza M, Gambardella A, Ammendola S et al. Clinical effects of oral theophyllin in elderly patients with sick sinus syndrome. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 22(Suppl 1): S221–S224.
- Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. *Heart* 2000; 83(1): 24–28.
- Brignole M, Solari D, Iori M et al. Efficacy of theophylline in patients affected by ow adenosine syncope. *Heart Rhythm* 2016; 13(5): 1151–1154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.016>>.
- Silveira GF, Buffon A, Bruno AN. New approaches to thyroid hormones and purinergic signaling. *J Thyroid Res* 2013; 2013: 434727. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/434727>>.
- Kemeny-Beke A, Jakab A, Zsugaetal J. Adenosine deaminase inhibition enhances the inotropic response mediated by A1 adenosine receptor in hyperthyroid guinea pig atrium. *Pharmacol Res* 2007; 56(2): 124–131.
- Kordon C, Robinson I, Hanoune J et al. Brain Somatic Cross-Talk and the Central Control of Metabolism. Research and Perspectives in Endocrine Interactions. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003. ISBN 978-3-642-62400-1. ISBN 978-3-642-18999-9 (eBook). Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1007/978-3-642-18999-9>>.
- Yang GK, Yip L, Fredholm BB et al. Involvement of adenosine signaling in controlling the release of ghrelin from the mouse stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336(1): 77–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.171280>>.
- Johnston C, Koupenova M, Yang D et al. The A2b adenosine receptor modulates glucose homeostasis and obesity. *PLoS One* 2012; 7(7): e40584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040584>>.
- Khemka VK, Bagchi D, Ghosh A et al. Raised serum adenosine deaminase level in nonobese type 2 diabetes mellitus. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 404320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/404320>>.
- Larijani B, Heshmat R, Ebrahimi-Rad M et al. Diagnostic Value of adenosine deaminase and its isoforms in type II diabetes mellitus. *Enzyme Res* 2016; 2016: 9526593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/9526593>>.
- Sapkota LB, Thapa S, Subedi N. Correlation study of adenosine deaminase and its isoenzymes in type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5(1): e000357. <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000357>>.
- Oura H, Iino M, Nakazawa Y et al. Adenosine increases anagen hair growth and thick hairs in Japanese women with female pattern hair loss: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Dermatol* 2008; 35(12): 763–767. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00564.x>>.
- Davenport L, Letson HL, Dobson GP. Immune-inflammatory activation after a single laparotomy in a rat model: effect of adenosine, lidocaine and Mg2+ infusion to dampen the stress response. *Innate Immun* 2017; 23(5): 482–494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753425917718921>>.

25. Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(1): 41–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.178>>.
26. Allard B, Beavis PA, Darcy PK et al. Immunosuppressive activities of adenosine in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 29: 7–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2016.04.001>>.
27. Strazzula LC, Cronstein BN. Regulation of bone and cartilage by adenosine signaling. *Purinergic Signal* 2016; 12(4) :583–593.
28. Manson D, Diamond L, Oudjhane K et al. Characteristic scapular and rib changes on chest radiographs of children with ADA-deficiency SCIDS in the first year of life. *Pediatr Radiol* 2013; 43(5): 589–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00247-012-2564-2>>.
29. Greene RW, Bjorness TE, Suzuki A. The adenosine-mediated, neuronal-glia, homeostatic sleep response. *Curr Opin Neurobiol* 2017; 44: 236–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.015>>.

MUDr. Zora Lazúrová

✉ lazurova_zora@yahoo.com

IV. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice, Slovenská republika
www.unlp.sk

Doručeno do redakce 3. 8. 2017

Přijato po recenzi 4. 9. 2017