

PAPEL DA VIA PURINÉRGICA NA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

EDUARDA PACKOWSKI BRAGA¹; ROSANE MARIA BIANCHIN²; JAQUELINE IEPSEN³; MARIA ROSA CHITOLINA⁴, NATHIELI BIANCHIN BOTTARI⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – dudabraaga@gmail.com

²Universidade Federal de Santa Maria – rosanebottari@gmail.com

³Universidade Federal de Santa Maria – mariachitolina@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – iepsenjaque@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – nathieli.bottari@ufpel.com

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, resultou em uma crise global sem precedentes, levando à necessidade urgente de desenvolver tratamentos eficazes. Dentre as abordagens terapêuticas exploradas, o reposicionamento de fármacos tem se mostrado uma estratégia promissora, pois permite utilizar medicamentos já aprovados e testados para outras patologias, reduzindo significativamente o tempo necessário para sua aprovação e aplicação clínica (HSIEH et al., 2021).

Neste contexto, a pesquisa tem se concentrado na identificação de compostos com propriedades anti-inflamatórias e antivirais que possam interferir na replicação viral ou mitigar as respostas inflamatórias exacerbadas observadas em pacientes com COVID-19. Um dos alvos investigados é a via de sinalização purinérgica, que desempenha um papel fundamental na regulação de respostas imunes e inflamatórias. A adenosina trifosfato (ATP) extracelular, é um dos principais mediadores dessa via, a qual é liberado durante a lesão tecidual e infecções virais, atuando como um sinal de perigo que exacerba as respostas imunes e inflamatórias (BURNSTOCK, 2017; SILVA et al., 2022).

Estudos recentes sugerem que o aumento na liberação de ATP e a ativação subsequente de receptores purinérgicos, como o P2X7, podem estar associados à gravidade da infecção por SARS-CoV-2, uma vez que essas moléculas desempenham um papel central na amplificação da inflamação, promovendo a morte celular e o recrutamento de células imunológicas (SILVA et al., 2022; AHMED et al., 2020).

Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a hidrólise de ATP e nucleotídeos relacionados na infecção por SARS-CoV-2.

2. METODOLOGIA

Amostras de sangue periférico (n=560) foram coletadas em tubos sem anticoagulante de pacientes com diagnóstico para COVID (positivas, n=280) e controle (SARS-CoV-2 negativo, n=280). Este estudo foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos (CAAE n. 67825122.1.0000.5346).

As amostras, foram centrifugadas a 2.000 rpm a fim de obter o soro. No soro, avaliou-se a atividades das enzimas purinérgicas – NTPDase (hidrólise de ATP e AMP), 5'- nucleotidase (hidrólise de AMP) e adenosina desaminase (hidrólise de Adenosina (Ado)) conforme método de Lunkes et al. (2003) e Giusti e Galanti, (1984) respectivamente. A liberação de fosfato inorgânico (Pi) foi medida pelo método do verde malaquita. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e a atividade foi expressa como $\mu\text{mol Pi liberado/min/mg}$ de proteína ou U Ado/mg proteína.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão e avaliados utilizando o *software GraphPad Prism 12.0* através de análise de variância (ANOVA) de uma via e foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0.05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mostraram um aumento significativo na hidrólise de ATP em pacientes com COVID-19 (10%) em comparação ao grupo controle ($p < 0.05$), sugerindo uma ativação exacerbada da via purinérgica durante a infecção por SARS-CoV-2 (SILVA et al., 2022). Não foram observadas diferenças significativas na hidrólise de ADP e AMP ($p > 0.05$). Em contrapartida, houve uma redução na hidrólise da Ado (5%) no grupo positivo quando comparado ao grupo negativo ($p < 0.05$).

A presença onipresente de componentes purinérgicos em quase todos os tecidos do corpo e sua estreita relação com o sistema imunológico destaca o sistema purinérgico como uma via de sinalização celular candidata e associada à gravidade e progressão da doença em pacientes com COVID-19 (SILVA et al., 2022). Este sofisticado sistema de comunicação célula-célula orquestra inúmeras respostas celulares no contexto de saúde e doença, exibindo capacidades imunomoduladoras e influenciando amplamente os processos de proliferação, diferenciação e morte celular (BURNSTOCK, 2017). O aumento de atividade da enzima NTPDase aqui encontrado pode estar associado à gravidade da infecção, uma vez que a sinalização purinérgica desempenha um papel central na amplificação das respostas inflamatórias.

4. CONCLUSÕES

Os achados deste estudo destacam o papel crítico da sinalização purinérgica na gravidade da COVID-19. Estudos adicionais são necessários para validar essa via de modulação na COVID-19.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADI, Parimah et al. Defining the CD39/CD73 Axis in SARS-CoV-2 Infection: The CD73 - Phenotype Identifies Polyfunctional Cytotoxic Lymphocytes. *Cells*, v. 9, n. 8, p. 1750, 2020.

BURNSTOCK, G. Purinergic signaling: therapeutic developments. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, p. 660, 2017.

GIUSTI, G.; GALANTI, B. Adenosine deaminase: colorimetric method. *Methods Enzymatic Analysis*, 1984.

HSIEH, Y. C.; HSU, C. Y.; CHANG, C. M. et al. Drug repurposing for COVID-19: Discovery strategies and progress. *Journal of Biomedical Science*, v. 28, p. 58, 2021.

SILVA, G. B.; MANICA, D.; DA SILVA, A. P. et al. High levels of extracellular ATP lead to different inflammatory responses in COVID-19 patients according to disease severity. *Journal of Molecular Medicine*, v. 100, p. 645-663, 2022.

YEGUTKIN, G.G. Kinetic analysis of enzymatic hydrolysis of ATP in human and rat blood serum. *Biochemistry-Moscow*, v. 62, p. 724-728, 1997.