

Importance physiologique de l'adénosine dans le système nerveux central

L'adénosine, libérée en grande quantité par les cellules nerveuses excitées, se fixe à des récepteurs membranaires spécifiques et exerce une action sédatrice et anticonvulsivante.

Jean-Luc Daval

Chargé de Recherche Inserm.

RÉFÉRENCES

- Berne RM, Rubio R, Curnish RR. Release of adenosine from ischemic brain. Effect of cerebral vascular resistance and incorporation into cerebral adenine nucleotides. *Circ Res* 1974 ; 35 : 262-71.
- Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol* 1981 ; 241 : H235-42.
- Schrader J, Wahl M, Kuschinsky W, Kreuzberg GW. Increase of adenosine content in cerebral cortex of the cat during bicuculline-induced seizure. *Pflugers Arch* 1980 ; 387 : 245-51.
- Daly JW. Adenosine receptors : targets for future drugs. *J Med Chem* 1982 ; 25 : 197-207.

ADRESSE

J.L. Daval : Unité Inserm U.272, pathologie et biologie du développement humain, université de Nancy 1, 24-30, rue Lionnois, B.P. 3137, 54013 Nancy Cedex.

L'adénosine est une molécule endogène très répandue dans le système nerveux central. Au cours de la dernière décennie, elle est progressivement apparue comme étant impliquée dans la régulation de nombreux phénomènes physiologiques, souvent tout à fait essentiels dans l'activité cérébrale (figure 1).

Effets cérébraux de l'adénosine

1) **Adénosine et flux sanguin cérébral.** L'adénosine intervient dans la régulation du flux sanguin cérébral en exerçant une action vasodilatatrice sur les artérioles [1]. Bien que la signification fonctionnelle de cette action cérébrovasculaire de l'adénosine demeure incertaine, la régulation physiologique du débit sanguin cérébral par l'adénosine semble particulièrement importante dans les conditions de demande énergétique inhabituellement élevée. Un tel phénomène se traduit par une augmentation rapide et durable de la teneur cérébrale en adé-

nosine en cas d'hypoxie [2] ou de convulsions induites expérimentalement chez l'animal [3]. L'utilisation accrue d'énergie par la cellule nerveuse aurait pour effet de stimuler la libération d'adénosine, permettant d'accroître la fourniture de glucose et d'oxygène aux tissus cérébraux qui le nécessitent.

2) **Adénosine et teneur cérébrale en AMP cyclique.** L'adénosine est capable de réguler la concentration cérébrale en AMP cyclique en influençant l'activité de l'adénylate cyclase. Cette modulation est exercée à la suite d'une interaction de l'adénosine avec deux types de récepteurs membranaires extracellulaires [4] (voir figure 2) :

- les récepteurs A_1 (ou R_1) sont des sites à haute affinité ($K_D = 10^{-9}M$) par l'intermédiaire desquels l'adénosine inhibe l'activité adénylcyclasique. Ces récepteurs peuvent également être caractérisés pharmacologiquement par leurs agonistes, à savoir la L-N⁶-phénylisopropyladénosine (L-PIA) et la N⁶-cyclohexyladénosine (CHA) qui sont des analogues stables de l'adénosine ;

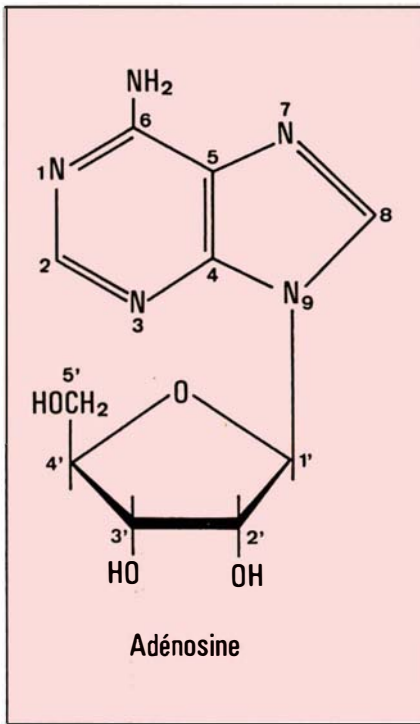


Figure 1. **Molécule d'adénosine.**

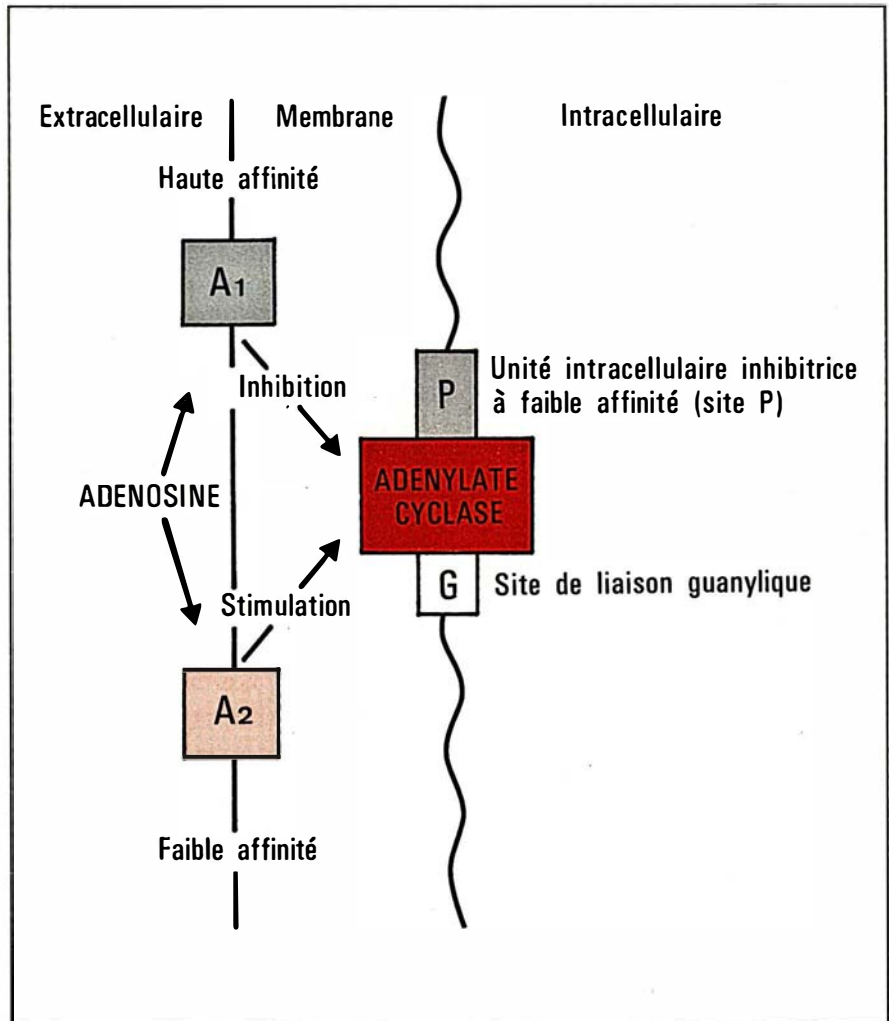


Figure 2. **Action de l'adénosine sur l'activité de l'adénylate cyclase, d'après [4].** A1 et A2 représentent les récepteurs de l'adénosine. G = G protéine.

• les récepteurs A₂ (ou R₂) sont des sites à faible affinité pour l'adénosine ($K_D = 10^{-6}M$) et leur activation engendre une stimulation de l'adénylate cyclase. L'agoniste le plus efficace de ce type de récepteurs est l'adénosine-N-éthylcarboxamide (NECA). Les deux catégories de récepteurs A₁ et A₂ sont bloquées par les méthylxanthines, caféine et théophylline, qui, en plus de leur qualité d'inhibiteurs spécifiques de la phosphodiesterase [5], sont, à des concentrations micromolaires, des antagonistes au niveau des récepteurs de l'adénosine [6]. D'autre part, l'adénylate cyclase

est associée à un site supplémentaire sensible à l'adénosine : le site P. Ce n'est pas un récepteur à proprement parler mais un site intracellulaire qui serait inclus dans une unité catalytique de l'enzyme. Contrairement aux récepteurs A₁ et A₂, le site P est insensible aux méthylxanthines. Il est activé par des concentrations relativement élevées en adénosine ($10^{-5}M$), ceci ayant pour conséquence une réduction de la production d'AMP cyclique. Les modifications de la teneur en AMP cyclique induites par l'adénosine ont été considérées comme le mode d'action privilégié de

l'adénosine sur les cellules nerveuses. Cependant, il est de plus en plus suggéré que les effets de l'adénosine sur la fonction cellulaire ne sont pas uniquement dépendants de son action sur les nucléotides cycliques.

3) **Adénosine et neuromodulation.** L'adénosine possède des propriétés anxiolytiques, sédatives et hypnotiques. C'est en 1973 que McIlwain a suggéré un rôle neurohumoral de l'adénosine au niveau du système nerveux central [7]. Une application iontophorétique d'adénosine ou de ses dérivés induit un puissant effet dépresseur sur l'activité cellulaire,

RÉFÉRENCES

5. Kakiuchi S, Yamazaki R, Teshima Y, Venishi K, Miyamoto E. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterase activities from rat tissues and occurrence of calcium plus magnesium-ion-dependent phosphodiesterase and its protein activator. *Biochem J* 1975 ; 146 : 108-20.
6. Daly JW, Bruns RF, Snyder SH. Adenosine receptors in the central nervous system : relationship to the central actions of the methylxanthines. *Life Sci* 1981 ; 28 : 2083-97.
7. McIlwain H. Adenosine in neurohumoral and regulatory roles in the brain. In : Genazzani E, Herken H, eds. *Central Nervous System — Studies on metabolic regulation and function*. Berlin : Springer Verlag, 1973 : 3-11.
8. Kostopoulos GK, Phillis JW. Purinergic depression of neurons in different areas of the rat brain. *Exp Neurol* 1977 ; 55 : 719-24.
9. Fredholm BB, Hedqvist P. Modulation of neurotransmission by purine nucleotides and nucleosides. *Biochem Pharmacol* 1980 ; 29 : 1635-43.
10. Harms HH, Wardeh G, Mulder AH. Effects of adenosine on depolarization induced release of various radiolabeled neurotransmitters from slices of rat corpus striatum. *Neuropharmacology* 1979 ; 18 : 577-80.
11. Lee KS, Schubert P, Heinemann U. The anticonvulsive action of adenosine : a postsynaptic dendritic action by a possible endogenous anticonvulsant. *Brain Res* 1984 ; 321 : 160-4.
12. Kuroda Y, McIlwain H. Uptake and release of [¹⁴C] adenine derivatives at beds of mammalian cortical synaptosomes in a superfusion system. *J Neurochem* 1974 ; 22 : 691-9.
13. Daval JL, Barberis C, Gayet J. Release of [¹⁴C] adenosine derivatives from superfused synaptosome preparations. Effects of depolarizing agents and metabolic inhibitors. *Brain Res* 1980 ; 181 : 161-74.
14. Daval JL, Barberis C. Release of radiolabeled adenosine derivatives from superfused synaptosome beds. Evidence for the output of adenosine. *Biochem Pharmacol* 1981 ; 18 : 2559-67.
15. Maitre M, Ciesielski L, Lehmann A, Kempf E, Mandel P. Protective effect of adenosine and nicotinamide against audiogenic seizure. *Biochem Pharmacol* 1974 ; 23 : 2807-16.
16. Dunwiddie TV, Worth T. Sedative and anticonvulsant effects of adenosine analogs in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1982 ; 220 : 70-6.
17. Murray TF, Sylvester D, Schultz CS, Szot P. Purinergic modulation of the seizure threshold for pentylentetrazol in the rat. *Neuropharmacology* 1985 ; 24 : 761-6.
18. Dragunow M, Goddard GV, Laverty R. Is adenosine an endogenous anticonvulsant ? *Epilepsia* 1985 ; 26 : 480-7.

particulièrement au niveau de l'hippocampe, du cortex cérébral et du noyau caudé [8]. Les effets de l'adenosine sur l'activité électrique spontanée et évoquée des neurones sont à la fois pré- et postsynaptiques. Au niveau présynaptique, l'adenosine agit par le biais d'une inhibition de la libération des agents neurotransmetteurs, probablement liée à une réduction des influx calciques [9]. C'est ainsi qu'une réduction de la libération et quelquefois du taux de turn-over de la noradrénaline, de la dopamine, de la sérotonine, de l'acétylcholine et du GABA par des coupes cérébrales de rat a été observée sous l'action de l'adenosine [10]. Parallèlement, l'adenosine pourrait intervenir également au niveau postsynaptique en influençant directement les courants potassiques transmembranaires [11].

Libération d'adenosine et de ses dérivés

Les effets centraux de l'adenosine suggèrent la libération de cette molécule ou d'un précurseur par les cellules nerveuses. La présence de l'adenosine dans le milieu extracellulaire s'avère nécessaire pour permettre la stimulation des récepteurs par l'intermédiaire desquels la molécule agit. Ceci est confirmé par le fait que la réduction de l'activité électrique des cellules, observée sous l'action du nucléoside, peut être inhibée par les méthylxanthines. Inversement, l'action de l'adenosine peut être augmentée par les inhibiteurs de la recapture de l'adenosine, tels que le dipyridamole. Il a été démontré que l'adenosine peut être libérée par des terminaisons nerveuses isolées, d'une manière dépendante du degré de dépolarisation cellulaire [12, 13, 14]. Cet efflux adénylique ne reflète pas une simple activation du métabolisme énergétique. Le processus de libération serait engendré principalement par l'entrée d'ions sodium et l'augmentation de la teneur intrasynaptosomale en ions calcium [13]. Dans certaines conditions

(hypoxie, convulsions), l'adenosine libérée massivement pourrait intervenir comme agent neuromodulateur de l'excitabilité cérébrale (figure 3).

Agent anticonvulsivant endogène ?

L'adenosine et ses dérivés exercent un effet protecteur contre les convulsions audiogènes* chez la souris [15]. Les analogues stables de l'adenosine (L-PIA, CHA, 2-chloroadenosine) se sont avérés capables d'augmenter le temps de latence des convulsions induites par différents agents chimiques [16] et induisent une augmentation dose-dépendante de la quantité requise de pentylentétrazole**, administré par voie intraveineuse, pour engendrer une contraction myoclonique [17]. Lee et ses collaborateurs (1984) ont montré sur des coupes d'hippocampe du rat, que la libération endogène d'adenosine pouvait être suffisante pour réduire les décharges répétitives induites par la pénicilline G et ceci grâce à une interaction avec les récepteurs postsynaptiques [11]. L'hypothèse d'une participation de ces récepteurs dans le rôle anticonvulsivant que jouerait l'adenosine se trouve confortée par le fait que la théophylline exerce un effet proconvulsivant qui augmente avec la dose administrée [17]. Récemment, Dragunow et ses collaborateurs (1985) ont souligné l'importance de l'adenosine dans la limitation de la durée et de l'étendue des convulsions focalisées de l'amygdale [18]. Ces auteurs ont suggéré que, tout au moins dans ce modèle de convulsions, l'adenosine serait libérée sous l'influence des convulsions elles-mêmes et interviendrait dans le processus d'arrêt des crises convulsives.

* Convulsions audiogènes : convulsions induites par le bruit.

** Pentylentétrazole : agent chimique induisant des convulsions ; il agit en bloquant la transmission GABA-ergique.

Les métabolites de l'adénosine possèdent également des propriétés anticonvulsivantes. Lorsqu'elle est administrée par voie intraventriculaire ou par voie intrapéritonéale, l'inosine s'oppose aux convulsions induites par de fortes doses de caféine [19] et prolonge la latence des crises induites par le pentylènetétrazole [20]. Une étude récente a montré que l'injection sous-cutanée d'inosine avait un effet protecteur contre les convulsions induites expérimentalement par la bicuculline*, le pentylènetétrazole ou la picrotoxine** en augmentant le seuil d'apparition des crises convulsives [21].

D'autre part, il a été suggéré que les dérivés adényliques exercent leurs propriétés anticonvulsivantes par le biais des récepteurs centraux des benzodiazépines. En effet, les trois agents convulsivants que sont la bicuculline, le pentylènetétrazole et la picrotoxine induisent des convulsions à la suite d'une interaction avec le complexe récepteur benzodiazépine-GABA. Lewin et Bleck (1985) ont montré qu'une concentration micromolaire d'inosine au niveau cérébral était suffisante pour exercer un effet anticonvulsivant [21]. Une telle concentration serait efficace pour agir par le biais des récepteurs des benzodiazépines, compte tenu de l'affinité que présentent ces récepteurs pour l'inosine [19] et du fait qu'une occupation de 25 % des sites récepteurs du diazépam est suffisante pour l'obtention d'un effet anticonvulsivant maximal [22].

Inversement, le fait que les benzodiazépines soient capables d'inhiber le prélèvement cellulaire de l'adénosine [23] a conduit à postuler que ces drogues pourraient en partie agir, pour expri-

* Bicuculline : agent convulsivant, antagoniste des récepteurs du GABA.

** Picrotoxine : agent convulsivant qui se fixe au niveau du complexe récepteur benzodiazépine-GABA.

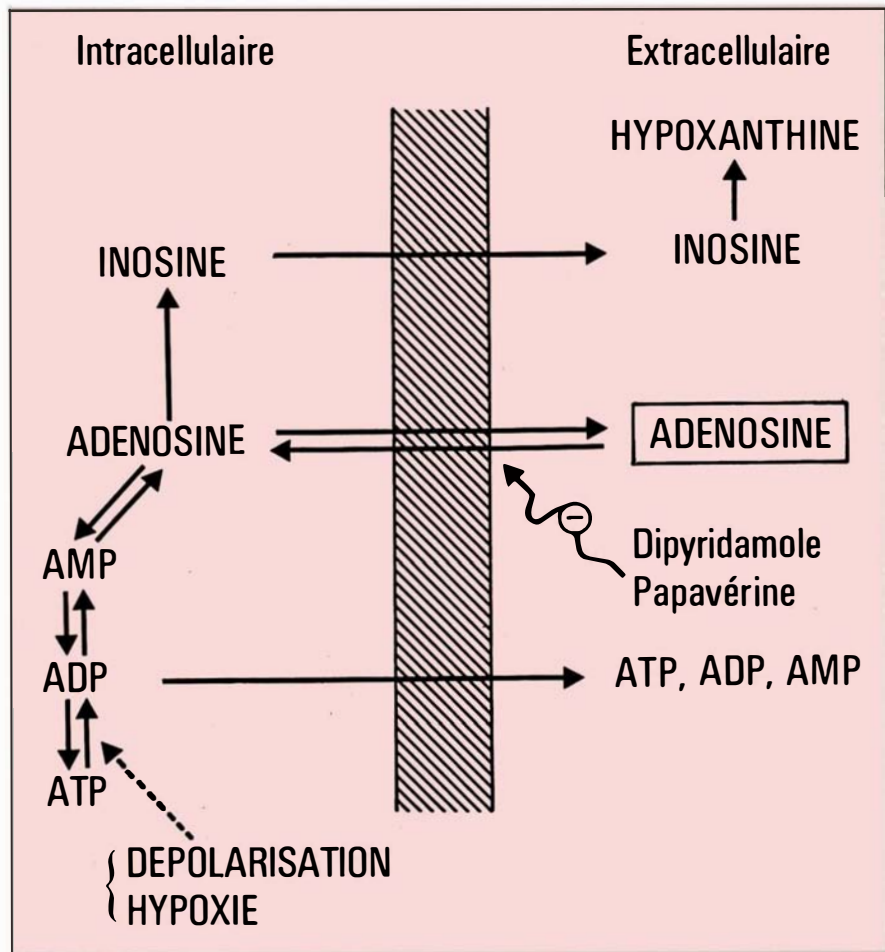


Figure 3. **Métabolisme et libération des dérivés adényliques au niveau des terminaisons nerveuses.** A la suite d'une stimulation, l'ATP intraterminal est déphosphorylé pour conduire à la formation d'adénosine qui est massivement libérée et partiellement désaminée en inosine, elle-même libérée. Cet efflux d'adénosine s'accompagne d'une sortie de nucléotides qui ne représentent qu'une faible proportion des dérivés libérés. Après avoir exercé son action physiologique par le biais des récepteurs, l'adénosine est recapturée par les terminaisons nerveuses, mécanisme pouvant être inhibé par le dipyridamole ou la papavérine [13].

mer leur potentialité pharmacologique, via le système de l'adénosine. Il existe une relation évidente entre les dérivés adényliques et les benzodiazépines. C'est ainsi que l'adénosine, l'inosine et l'hypoxanthine, de même que les antagonistes des récepteurs de l'adénosine, caféine et théophylline, sont capables de déplacer la liaison spécifique du diazépam [³H] aux sites récepteurs des benzodiazépines, in vitro, sur des membranes isolées du cerveau de rat [24, 25]. Cette liaison spécifique est également réduite chez

le jeune rat à la suite d'une exposition chronique de la mère aux méthylxanthines au cours de la gestation et de la lactation [26].

Retentissement clinique

Il est établi que les agonistes des récepteurs de l'adénosine ont des propriétés sédatives, anxiolytiques et anticonvulsivantes, tandis que les antagonistes, à savoir les méthylxanthines, ont des effets stimulants, anxiogènes, voire proconvulsivants.

Du fait de son instabilité métabo-

RÉFÉRENCES

19. Marangos PJ, Trams E, Clark-Rosenberg RL, Paul SM, Skolnick P. Anticonvulsant doses of inosine result in brain levels sufficient to inhibit [³H] diazepam binding. *Psychopharmacology (Berlin)* 1981 ; 75 : 175-8.
20. Skolnick P, Syapin PJ, Paugh BA, Moncada V, Marangos PJ, Paul SM. Inosine, an endogenous ligand of the brain benzodiazepine receptor, antagonizes pentylenetetrazol-evoked seizures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 1515-8.
21. Lewin E, Bleck V. Effect of inosine on seizures induced with pentylenetetrazole, bicuculline or picrotoxin. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 258-61.
22. Paul S, Syapin P, Paugh B, Moncada V, Skolnick P. Correlation between benzodiazepine receptor occupation and anticonvulsant effects of diazepam. *Nature* 1979 ; 281 : 688-9.
23. Phillis JW, Wu PH. Adenosine mediates sedative action of various centrally active drugs. *Med Hypotheses* 1982 ; 9 : 361-7.
24. Marangos PJ, Paul SM, Parma AM, Goodwin FK, Syapin P, Skolnick P. Purinergic inhibition of diazepam binding to rat brain in vitro. *Life Sci* 1979 ; 24 : 851-8.
25. Daval JL, Barberis C, Vert P. In vitro and in vivo displacement of [³H] diazepam binding by purine derivatives in developing rat brain. *Dev Pharmacol Ther* 1984 ; 7 : 169-76.
26. Daval JL, Vert P. Effect of chronic exposure to methylxanthines on diazepam cerebral binding in female rats and their offsprings. *Developmental Brain Research* 1986 ; 27 : 175-80.

lique et de ses effets cardiovasculaires et respiratoires, l'adénosine elle-même ne pourrait être un agent pharmacologique intéressant pour une quelconque exploitation clinique de ses propriétés. Cependant, les analogues de l'adénosine, les inhibiteurs du prélèvement cellulaire et éventuellement certains inhibiteurs du métabolisme de l'adénosine pourraient intervenir potentiellement dans le traitement des convulsions, à condition toutefois de pouvoir maîtriser leurs effets sédatifs.

En revanche, l'utilisation de caféine paraît contre-indiquée chez les sujets présentant des risques de convulsions. De même l'ingestion importante de boissons contenant des méthylxanthines, particulièrement au cours de la grossesse, mériterait beaucoup plus d'attention. En effet, une étude récente tend à prouver qu'un traitement anticonvulsivant par les benzodiazépines serait moins efficace chez les nouveau-nés qui ont été chroniquement exposés à la caféine ou à la théophylline par voie transplacentaire ou pour des raisons thérapeutiques (traitement des apnées) [26] ■

Summary

Adenosine is an endogenous molecule which regulates several physiological variables. In the central nervous system, the nucleoside is considered as an important regulator of the neuronal activity. Its effects are mediated by two types of cell surface receptors (A1 + A2). Under conditions of excessive energy demand, adenosine levels can increase dramatically in the brain. Adenosine derivatives could be involved in the etiology or control of seizures. Moreover, a relationship between the central action of benzodiazepines and purinergic mechanisms has been proposed. Pharmacological and neurochemical studies have provided support for the possibility that purinergic drugs are potentially useful in the treatment of convulsive disorders.

TIRÉS A PART

J.-L. Daval : Unité Inserm U.272, pathologie et biologie du développement humain, université de Nancy 1, 24-30, rue Lionnois, B.P. 3137, 54013 Nancy Cedex.