



ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS

PNMT ENZYME AND THE PRODUCTION OF EXTRA-ADRENAL ADRENALIN

LA ENZIMA PNMT Y LA PRODUCCIÓN DE ADRENALINA EXTRA-SUPRARRENAL

Luiza Souza Amarante¹, Lucas Oliveira de Souza¹, Luis Felipe Brogi Pederiva¹, Alessandra Cristina Pupin Silvério¹

e4104263

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i10.4263>

PUBLICADO: 10/2023

RESUMO

Introdução: Adrenalina e Noradrenalina são neurotransmissores do sistema nervoso simpático. A produção de noradrenalina ocorre em neurônios pós-ganglionares simpáticos e na glândula adrenal, já a adrenalina é produzida quase completamente pela glândula adrenal, mas novos estudos indicam uma produção significativa de adrenalina extra adrenal, graças à presença da enzima Feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT). **Objetivos:** Verificar e avaliar os locais de produção e ação da enzima PNMT em neurônios, obtendo melhor compreensão acerca da produção extra adrenal da adrenalina e suas consequências. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa, utilizando as bases Science Direct, PubMed e Scielo e os descritores foram PNMT AND NEURON. Os critérios adotados no Science Direct foram artigos publicados entre 2017 e 2022, artigos de revisão e de pesquisa. Já no Pubmed e Scielo foram metanálise, ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática. Após a aplicação dos critérios e seleção dos artigos que tratavam do tema diretamente, restaram 12. **Resultados:** A partir dos estudos, foi constatado que a produção de adrenalina ocorre no núcleo do trato solitário, neurônios ventro-lateral da medula, locus coeruleus, núcleo dorsal motor do vago, gânglio estrelado, neurônios pré-sinápticos da medula rostral, nervo C2 e C3, células cardíacas. **Conclusão:** Observou-se evidências que indicam produção de adrenalina extra adrenal, principalmente em neurônios simpáticos. Além disso, foi constatado que a presença da PNMT nessas regiões proporcionou benefícios, tais como o controle da pressão arterial, preservação do funcionamento cardíaco em estados pré-hipertensivos e efeitos anti-inflamatórios.

PALAVRAS-CHAVE: Adrenalina. Neurônio. Feniletanolamina N-metiltransferase.

ABSTRACT

Introduction: Adrenaline and noradrenaline are neurotransmitters of the sympathetic nervous system. Noradrenaline production occurs in sympathetic postganglionic neurons and in the adrenal gland, while adrenaline is produced almost entirely by the adrenal gland, but new studies indicate significant extra-adrenaline production, thanks to the presence of the enzyme phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT). **Objectives:** check and evaluate, through previous and recent studies, the sites of production and action of the PNMT enzyme in neurons, gaining a better understanding of the extra adrenal production of adrenaline and its consequences. **Methodology:** An integrative review was carried out using Science Direct, PubMed and Scielo and the descriptors were PNMT AND NEURON. The criteria adopted in Science Direct were articles published between 2017-2022, review articles and research articles, while in Pubmed and Scielo they were meta-analysis, randomized clinical trials and systematic review. After applying the criteria and selecting the articles that dealt directly with the topic, 12 remained. **Results:** From the studies, it was found that adrenaline production occurs in the nucleus of the solitary tract, ventro-lateral medulla neurons, locus coeruleus, dorsal motor nucleus of the vagus, stellate ganglion, pre-synaptic neurons of the rostral medulla, C2 and C3 nerve, cardiac cells. **Conclusion:** Evidence was found to indicate the production of extra-adrenal adrenaline, mainly in sympathetic neurons. In addition, it was found that the presence of PNMT in these regions provided benefits such as blood pressure control, preservation of cardiac function in pre-hypertensive states and anti-inflammatory effects.

KEYWORDS: Adrenaline. Neuron. Phenylethanolamine N-methyltransferase.

¹ Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

RESUMEN

Introducción: La adrenalina y la noradrenalina son neurotransmisores del sistema nervioso simpático. La producción de noradrenalina ocurre en las neuronas simpáticas postganglionares y en la glándula suprarrenal, mientras que la adrenalina es producida casi enteramente por la glándula suprarrenal, pero nuevos estudios indican una producción significativa de extra-adrenalina, gracias a la presencia de la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT). Objetivos: Verificar y evaluar los sitios de producción y acción de la enzima PNMT en neuronas, obteniendo una mejor comprensión de la producción extra-adrenal de adrenalina y sus consecuencias. Metodología: Se realizó una revisión integradora utilizando Science Direct, PubMed y Scielo y los descriptores fueron PNMT Y NEURONA. Los criterios adoptados en Science Direct fueron artículos publicados entre 2017-2022, artículos de revisión y artículos de investigación, mientras que en Pubmed y Scielo se utilizaron metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Tras aplicar los criterios y seleccionar los artículos que trataban directamente el tema, quedaron 12. Resultados: De los estudios se encontró que la producción de adrenalina ocurre en el núcleo del tracto solitario, neuronas de la médula ventro-lateral, locus coeruleus, núcleo motor dorsal del vago, ganglio estrellado, neuronas presinápticas de la médula rostral, nervio C2 y C3, células cardíacas. Conclusión: Se encontraron evidencias que indican la producción de adrenalina extra, principalmente en las neuronas simpáticas. Además, se comprobó que la presencia de PNMT en estas regiones proporcionaba beneficios como el control de la presión arterial, la preservación de la función cardíaca en estados prehipertensivos y efectos antiinflamatorios.

PALABRAS CLAVE: Adrenalina. Neurona. Feniletanolamina N-metiltransferasa.

1. INTRODUÇÃO

Esse artigo tem o objetivo de verificar e avaliar a produção de adrenalina em neurônios e qual é a sua relevância e função. Diante disso, Chen *et al.* [3] evidenciaram que existe produção de adrenalina no núcleo do trato solitário (NTS) Ribeiro *et al.* [9] observaram que existe essa síntese em neurônios Ventro-Lateral da Medula (C1), locus cerúleos e núcleo dorsal motor do nervo vago. Por meio do estudo de Sahoo e Brijesh [10], essa produção de epinefrina em células neurais acontece por meio da enzima Feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), cuja função é converter a noradrenalina produzida dentro do neurônio em adrenalina. Sahoo e Brijesh [10] ainda afirmam que o gânglio estrelado (ou gânglio cervicotorácico) e Sugama e Kakinuma [12] regiões do hipotálamo apresentam essa enzima, classificando-as como regiões produtoras de adrenalina. Além disso, Kakavand [6] notou que existe PNMT e produção de adrenalina em C2 e C3.

Em adição a isso, Guyenet e Stornetta [5] observaram experimentalmente a presença dessa mesma enzima e da produção de adrenalina em neurônios pré-sinápticos da medula rostral (RVLM). Nessa perspectiva, Bardsley *et al.* [2] mostraram forte evidência da enzima PNMT e sua consequente produção de adrenalina em neurônios pré-ganglionares na predisposição e desenvolvimento da hipertensão. Também por meio de experimentos, Souza *et al.* [11] evidenciaram a presença de PNMT em neurônios em situações de hipertensão. Em adição a isso, Owji *et al.* [8] e Mendes *et al.* [7] observaram grande quantidade da enzima PNMT e alta conversão de noradrenalina em adrenalina nas células cardíacas, favorecendo a hipertrofia cardíaca. Além disso, por meio dos estudos de Esler [4], notou-se que existe grande produção da enzima PNMT nos nervos simpáticos em situação de estresse, como transtorno de pânico e depressão, levando a uma maciça produção de adrenalina nesses neurônios. Por sua vez, a ação da PNMT em neurônios(C1) Kakavand [6] mostrou que a adrenalina produzida pela função dessa enzima favorece um efeito antiinflamatório no corpo. Por fim,

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

a existência de PNMT no núcleo do trato solitário Chen *et al.* [3] e a produção de adrenalina nessa região, mostram que a atividade dessa enzima e a síntese desse neurotransmissor é mais exacerbada em situações de jejum e favorece no mecanismo de controle da fome.

2. MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa no qual foram utilizados estudos prévios com o intuito de obter melhor entendimento acerca do tema. A metodologia se baseia nas bases de dados utilizadas, descritores e critérios de inclusão e exclusão. O período de seleção dos artigos ocorreu entre o dia 11 de dezembro e dia 20 de dezembro de 2022 e as bases de dados utilizadas para este estudo foram: Pubmed, Science Direct e Scielo. Os descritores foram selecionados utilizando a plataforma DeCs, os quais foram: PNMT AND NEURON. O uso dos descritores no Science Direct retornaram 2.091 resultados. A primeira filtragem foi feita a partir dos critérios de inclusão, os quais foram: trabalhos publicados entre 2017-2022, artigos de revisão e artigos de pesquisa, restando 94 resultados. Após essa etapa, os pesquisadores selecionaram apenas artigos que tratavam do tema da pesquisa a partir do título e resumo, sendo que os artigos eliminados não possuíam conteúdo relacionado ao tema dessa revisão, obtendo-se resultados como, osteoartrite na sinalização adrenérgica e compostos neuroativos em alimentos, o que proporcionou os 14 trabalhos que foram incluídos no estudo. Já no Pubmed, o uso dos descritores retornou 407 resultados inicialmente. Os critérios utilizados foram: metanálise, ensaios clínicos randomizados, artigos de revisão e artigos de revisão sistemática, resultando em 15 artigos, os quais foram filtrados novamente a partir do título e resumo que faziam a relação entre a enzima PNMT e locais de produção de adrenalina extra-adrenal, restando os 6 artigos incluídos no trabalho. O filtro temporal dos artigos na base Pubmed foi no intervalo de 1982 a 2022, já que nessa base de dados não possuía artigos na faixa de ano 2017-2022 relacionados ao tema em questão. Dessa forma, utilizou-se artigos antigos de alto grau de evidência para servir de comparação com os estudos recentes encontrados no Science Direct. No Scielo, os descritores retornaram 0 resultados, utilizando os filtros metanálise, ensaios clínicos randomizados, artigos de revisão e artigos de revisão sistemática e data de publicação 2017-2022. A soma de todos os resultados encontrados nas três bases de dados, somente com os descritores, foi 2498, que após a aplicação dos critérios de inclusão foram reduzidos à 109 e após a seleção dos pesquisadores baseada no título e resumo dos artigos restaram os 12 artigos utilizados nesta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. Produção de adrenalina em neurônios

Observou-se no estudo de Ribeiro *et al.* [9] que alguns grupos de neurônios realizam a produção de adrenalina para ser utilizada como neurotransmissor. Esses grupos são: Neurônio Ventro-Lateral da Medula(C1), Locus Ceruleus, Núcleo motor dorsal do nervo Vago.

O neurônio Ventro-Lateral da Medula (C1) possui as enzimas necessárias para a produção de adrenalina, sendo elas: Tyrosine Hydroxylase (TH), Dopamine beta-hidroxiylase (DBH)

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

Phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT), sendo essa última a principal enzima desse processo, realizando a conversão de noradrenalina em adrenalina.

O estudo de Sahoo e Brijesh [10] mostrou que o gânglio estrelado (ou gânglio cervicotorácico) é um gânglio simpático formado pela fusão do gânglio cervical inferior e o primeiro gânglio torácico (simpático torácico superior). Esse gânglio estrelado, por sua vez, possui a enzima PNMT, que converte Noradrenalina em Adrenalina. Além disso, observou-se no estudo Sugama e Kakinuma [12] que a enzima PNMT está presente no hipotálamo. Dessa forma, é possível concluir que existe a produção de adrenalina nessa região também. De acordo com Kakavand [6], há evidências que existe a enzima PNMT em grupos C2 e C3, sendo responsáveis por 30 % da produção de PNMT na medula de ratos. Segundo Guyenet e Stornetta [5], foi observado experimentalmente em ratos a presença de PNMT em neuônios pré-sinápticos da medula rostral (RVLM) e uma quantidade insignificante dessa enzima em no núcleo do facial. Esse experimento foi demonstrado graficamente pela figura 1.

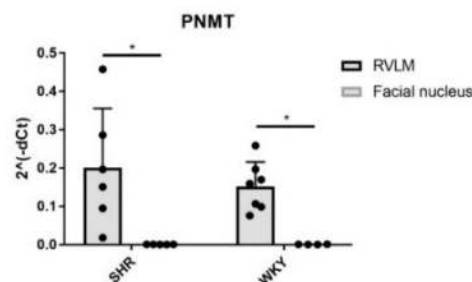


Figure 1: Esse gráfico mostra a relação da quantidade de mRNA PNMT entre RVLN e no Núcleo do Facial. Evidenciando que existe granded quantidade dessa enzima no RVLN e quantidade insignificante no Núcleo do Facial. Fonte:Guyenet and Stornetta [5]

3.2. Pré-hipertensão e PNMT

Em um estudo conduzido por Bardsley *et al.* [2], foi observada a presença do RNAm codificador da enzima PNMT, enzima responsável pela conversão de noradrenalina em adrenalina, nos gânglios estrelados dos ratos Wistar e nos ratos PHR. Para analisar a presença do PNMT nas espécies maiores, foi utilizado o gânglio estrelado de um homem adulto doador, onde também foi observado a presença de RNAm de PNMT nos gânglios estrelados humanos. Depois da identificação do PNMT, foi investigado se a adrenalina é liberada conforme condições basais ou por estímulos elétricos. Foi observado um aumento de noradrenalina nos ratos Wistar, ao passo que houve um aumento de adrenalina nos ratos pré-hipertensos se comparado com os Wistar, sugerindo um aumento significativo de noradrenalina sendo convertida em adrenalina nos ratos pré-hipertensos. Na figura 2 é possível observar esse mecanismo.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

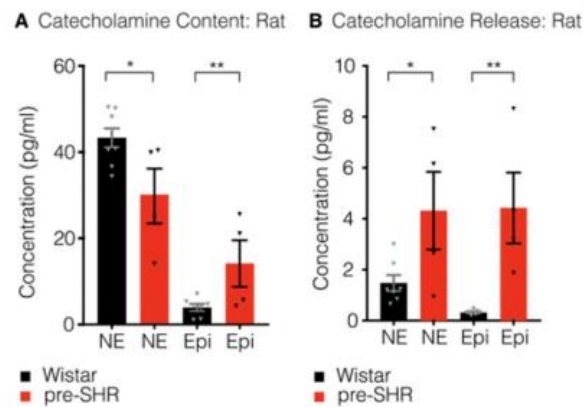


Figure 2: A figura acima demonstra a comparação dos níveis de noradrenalina e adrenalina em ratos Wistars e em ratos pré-SHR. É possível observar que os níveis de adrenalina nos ratos pré-SHR (barra vermelha) estão níveis acima dos ratos Wistar (barra preta), que por sua vez apresenta níveis muito ínfimos de adrenalina. FONTE: Bardsley et al. [2]

3.3. A participação dos receptores beta adrenérgicos no estado pré-hipertensivo

Bardsley *et al.* [2], em seus estudos acerca da produção de adrenalina pelos neurônios pós-ganglionares no estado hipertensivos, também analisa possíveis novos benefícios dos betabloqueadores ao observar que nos neurônios pós-ganglionares afetados pela doença, o excesso de neurotransmissores causados pela adição da adrenalina acaba atuando nos próprios receptores beta adrenérgicos (B1 e B2) do próprio neurônio pós-ganglionar, gerando *feedback* positivo e aumentando ainda mais os níveis desses neurotransmissores. Nos neurônios pós-ganglionares saudáveis, a excitação dependente de cálcio facilita a liberação de noradrenalina nos cardiomiócitos, onde os receptores B1 e B2 pós-sinápticos são ativados. Aumento no nível extracelular de noradrenalina atua no receptor adrenérgico A2, reduzindo a adenilato ciclase pela ativação da proteína G inibitória. A regulação do AMPc é feita pela presença de fosfodiesterases, que degradam o AMPc. A proteína PKA aumenta o nível intracelular de cálcio ao fosforilar os canais de cálcio, RE e mitocôndria. Já nos neurônios doentes, a excitação de cálcio aumenta a liberação tanto de noradrenalina quanto de adrenalina, o que aumenta a ativação dos receptores beta adrenérgicos pré sinápticos no estado pré hipertensivo, aumentando a geração de AMPc, atividade de PKA e gerando *feedback* positivo nos receptores adrenérgicos B1 e B2, principalmente no B2. É proposto que os beta bloqueadores podem ter eficácia nos receptores beta adrenérgicos expressos nesses neurônios pré-hipertensos, reduzindo os efeitos do sistema nervoso simpático e reduzindo a liberação de adrenalina noradrenalina. Na figura 3 é possível observar uma comparação entre neurônios pré-ganglionar e pós-ganglionar na ação dos neurotransmissores adrenérgicos.

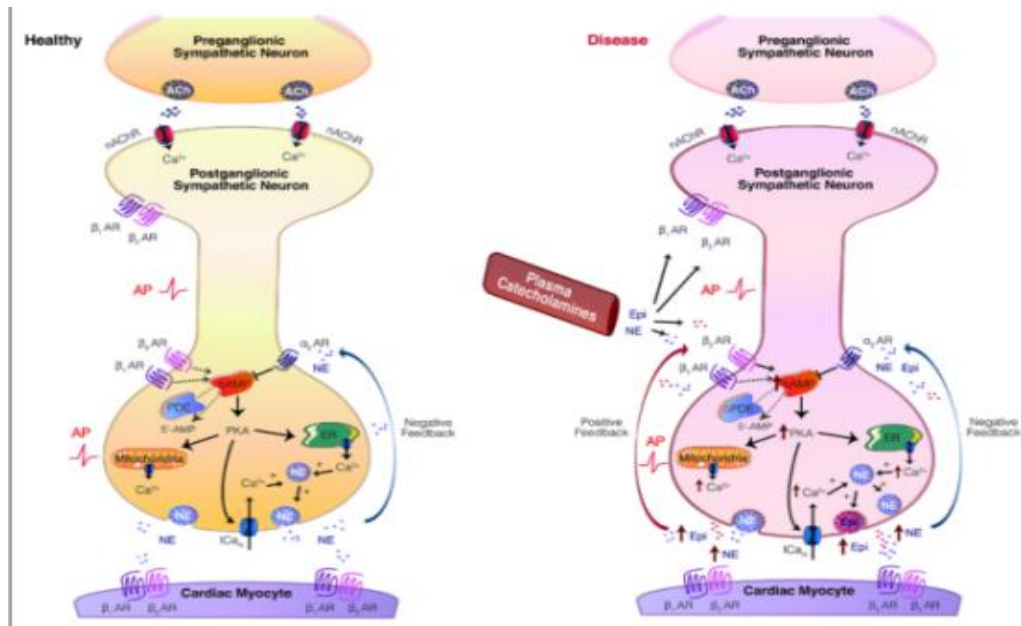


Figure 3: A figura acima compara os mecanismos de ação dos neurotransmissores adrenérgicos em um neurônio pós-ganglionar saudável e em um neurônio pós-ganglionar afetado pelo estado pré-hipertensivo. No neurônio doente, a presença de PNMT sintetizando adrenalina aumenta a quantidade de neurotransmissores adrenérgicos, que por sua vez se ligam nos receptores B1 e B2 do próprio neurônio estimulando maior liberação de catecolaminas por mecanismo de feedback positivo. Fonte Bardsley et al. [2]

3.4. Correlação entre PNMT e hipertrofia cardíaca

Segundo o artigo Owji *et al.* [8], nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário, é localizada PNMT por todo coração, auxiliando a especialização dos miócitos e a condução de impulsos elétricos. Porém, na fase adulta, a PNMT se encontra majoritariamente do lado esquerdo do coração, principalmente no ventrículo esquerdo. Por meio do experimento de Mendes *et al.* [7] foram utilizados ratos, parte deles sofreram *knockout* do gene resposta pela síntese de PNMT no coração, e outra parte como grupo controle. Nos ratos PNMTKO (sem PNMT), não apresentavam mudanças durante o repouso, mas sob exercícios crônicos, houve aumento da pressão arterial, em contrapartida, o grupo controle não apresentou significativas diferenças. Mais adiante, pôde-se notar que os ratos com deficiência de adrenalina, apresentaram hipertrofia do ventrículo esquerdo. Logo, alta conversão de noradrenalina em adrenalina nas células cardíacas, favorecendo a hipertrofia cardíaca.

3.5. Síndrome do pânico e PNMT em neurônios

Relação entre hiperatividade do simpático com doenças cardíacas e síndrome do pânico: Esler [4] analisa possibilidade de o estresse causar doenças cardíacas, haja vista que se baseou em artigos em que essa possibilidade era considerada inexistente. Por sua análise, observou-se que a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

hiperatividade do sistema nervoso simpático e a adrenalina estão muito presentes em pacientes com estresse crônico e até mesmo depressão.

A ação do sistema nervoso simpático durante o estresse pode ser demonstrada com métodos da atividade simpática regional e seus efeitos em múltiplos órgãos. Através da microneurografia é possível observar a emissão de fibras dos neurônios pós-ganglionares simpáticos através dos vasos da musculatura esquelética. A figura 4 ilustra esse mecanismo.

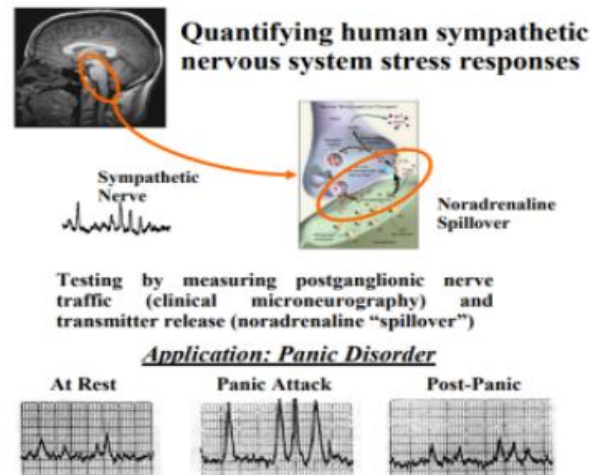


Figure 4: A figura acima demonstra através de gráficos da microneurografia a ação da noradrenalina durante o estado de ataque de pânico, comparando com o estado pós-ataque e o estado em repouso. Fonte: Esler [4]

Os mecanismos pelos quais o estresse agudo gera ataques cardíacos já se encontram bem definidos. Inicialmente, isso afeta principalmente aqueles que já possuem uma estenose aterosclerótica da artéria coronária que, juntamente da isquemia miocárdica, caso o estresse aumente ainda mais a ativação do simpático e aumento do fluxo sanguíneo nas coronárias, pode gerar arritmias ventriculares. Além disso, o aumento da secreção de adrenalina pode gerar a ativação das plaquetas e estimular a trombose. O aumento da pressão arterial que acompanha o estresse agudo também pode causar fissuras nas placas ateromatosas instáveis, o que pode levar a um infarto agudo do miocárdio. Nesse estudo, foram observadas evidências que suportam a ideia do impacto do estresse agudo na ativação do simpático na hipertensão através da análise da adrenalina, já que foi observado a presença desse hormônio sendo liberado pelos nervos simpáticos de pacientes pré-hipertensos.

Murray e sua equipe demonstraram isso no coração, através do método de diluição de isótopo, envolvendo uma infusão de adrenalina endovenosa e a coleta de sangue do seio coronário. Os resultados encontrados indicam que a adrenalina compõe cerca de 10% da catecolamina liberada pelos nervos simpáticos no coração tanto durante a hipertensão quanto na síndrome do pânico. O que sustenta esse trabalho é que a liberação de adrenalina pelos nervos simpáticos não foi observada em pacientes saudáveis. Os pesquisadores constataram a presença da enzima Feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT) nos nervos simpáticos a partir de uma biópsia de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

pequenas veias do antebraço, o que permitiu a capacidade de analisar as proteínas de nervos simpáticos durante a hipertensão. A maior relevância deste trabalho está em que a principal enzima conversora de adrenalina, a PNMT, não está presente em neurônios simpáticos em pacientes saudáveis, mas sim em pacientes que apresentam hipertensão arterial e transtorno de pânico. Além disso, a expressão dessa enzima nos neurônios simpáticos foi observada em animais durante a exposição ao estresse crônico em um estudo de Micutkova em 2004. Através de métodos de coloração Immunoblot, foi estudado a presença da enzima PNMT nas veias da mão ou do antebraço em pacientes com hipertensão e transtorno do pânico. Com a análise do Western blot, foi observado a presença de PNMT em 4 dos 5 pacientes com hipertensão e em 2 pacientes de 3 com transtorno do pânico, mas em nenhum paciente saudável. Isso mostra que a adrenalina do neurônio simpático foi sintetizada por ele mesmo, e não extraída do plasma. Portanto, todos esses resultados comprovaram que o estresse é uma causa de pressão alta, em um estudo publicado em 2002 pelo Diário do Governo da Austrália por membros do conselho de revisão médica especializada. A figura 5 ilustra o experimento.

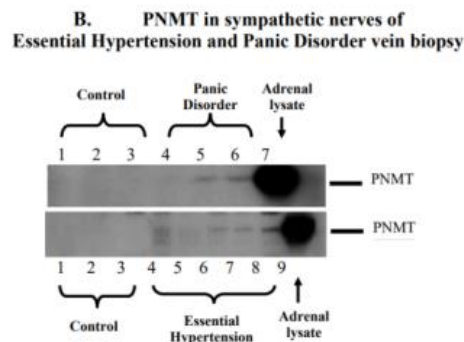


Figure 5: A figura acima demonstra o experimento acerca da presença da enzima PNMT nos nervos simpáticos a partir da biópsia de veias. Na figura, é possível observar através da eletroforese que a enzima PNMT passa a ser produzida nas situações de hipertensão e síndrome do pânico. Fonte Esler [4]

Segundo Kakavand [6], as catecolaminas são substância imprescindíveis para o funcionamento do corpo humano. Quimicamente, sua forma mais simples, os catecóis, são hexágonos aromáticos com dois grupamentos hidróxi nos carbonos adjacentes. A síntese das catecolaminas se inicia com a conversão da l-tirosina em l-dopa através da enzima tirosina hidroxilase. Então, a dopa é convertida em dopamina pela enzima LAAAD na presença da vitamina B6 como cofator. A principal fonte da noradrenalina circundante no sangue é originada dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, sendo que parte dessa noradrenalina é reabsorvida por esse neurônio pelo transportador de noradrenalina (NET), ao passo que o restante é espalhada pela circulação durante níveis de estresse agudo. Em uma revisão publicada na revista *Biomedicine Pharmacotherapy* por Sahoo e Brijesh [10], foi estudado a relação de enzimas do sistema cateco laminérgico e gabaérgico e suas relações com alguns transtornos mentais. Muito dos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

transtornos afetivos como depressão e ansiedade envolvem as enzimas tanto da síntese de catecolaminas quanto do sistema gabaérgico, incluindo a TH, dopamina-b-hidroxilase, PNMT, COMT e MAO, e GAB e GABA transaminase, respectivamente. Por ser uma enzima essencial para a formação das catecolaminas, a tirosina hidroxilase tem participação mais ativa nos transtornos de humor, já que controla a síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, adrenalina e dopamina. Em estudos, foi observado que sobre a ação do estresse ocorreu um aumento da produção de TH no locus coeruleus, porém, em um estudo de Duncko *et al.* foi observado uma diminuição do RNAm codificador da TH em ratos expostos ao estresse crônico, o que indica que a expressão da TH ainda é incerta no meio científico.

3.6. C1 e Adrenalina

De acordo com Kakavand [6] C1 é um subtipo dos neurônios pré-sinápticos da medula rostral (RVLM) e que apresenta a enzima conversora de noradrenalina em adrenalina (PNMT). Esse subtipo de neurônio atua em vários sistemas, como: circulatório, muscular esquelético e nas adrenais. C1 é pré-ganglionar e a região que mais contém esse subtipo é o núcleo rostroventrolateral (RVL). As referências de C1 promovem um efeito anti-inflamatório Abe e Inoue [1], pois C1 inerva o núcleo dorsal do vago. Esse efeito anti-inflamatório pode ser ilustrado na figura 6

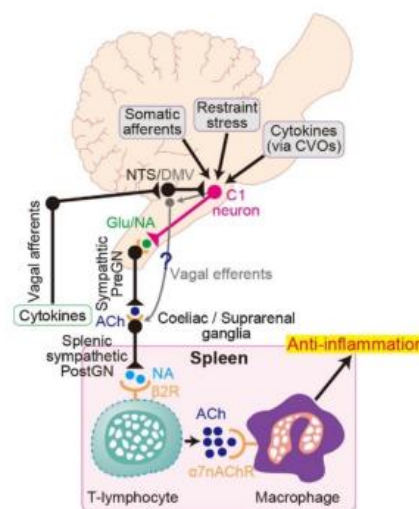


Figure 6: O núcleo motor do vago(DMV) é o local de origem pré-ganglionar das fibras eferentes do nervo vago e como ele é inervado por C1, a sinapse feita por adrenalina pode gerar uma eferência do vago que gere um efeito antinflamatório. Fonte Abe and Inoue [1]

3.7. Neurônios de C1 e controle da pressão arterial

Foi evidenciado por Souza *et al.* [11] que C1 regula o Sistema Nervoso Simpático por meio de impulsos de neurônios pré ganglionares, além de serem sensíveis a variação de pressão arterial, devido ao *Feedback* negativo dos barorreceptores. Nesse contexto, no experimento dirigido nesse artigo foram utilizados ratos, e neles foi injetada uma substância hipotensora. Sob monitoramento da pressão arterial, por fluorescência, ficou evidente que neurônios C1 são extremamente sensíveis à



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

hipotensão, devido à resposta positiva do barorreflexo. Por meio do experimento 1, ilustrado pela figura 7, os pontos de luz ressaltam a quantidade de PNMT (em roxo) na medula vetrolateral rostral, em uma hemorrhagia, causando um grande efeito hipotensor. No experimento 2, ilustrado pela figura 8, houve a inibição de C1, além de uma hemorrhagia induzida, e fica evidente a quantidade de pontos brilhoso de PNMT reduzidas. No terceiro experimento, ilustrado pela figura 9, C1 foi reativado, ainda em quadro de hemorrhagia, e conseqüentemente os pontos correspondentes à PNMT retornam ao normal. Em conclusão, comprova-se a importância dos neurônios de C1 na manutenção da pressão arterial em função da enzima PNMT.

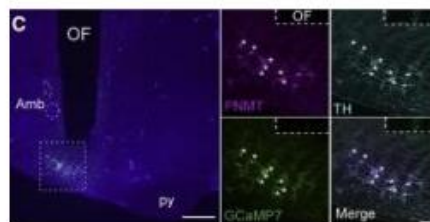


Figure 7: (C) Imagem de neurônios C1 transduzidos no RVLM. O quadrado pontilhado abaixo da fibra óptica é mostrado em uma ampliação maior nos 4 painéis à direita. estrelas indicam neurônios com marcação tripla. Barras de escala: 400 μm (painel esquerdo) e 100 μm (4 painéis direitos). OF, trato de fibra óptica; py, trato piramidal; Amb, núcleo ambíguo. Fonte Souza et al. [11]

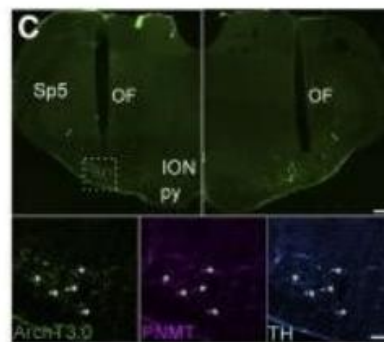


Figure 8: Presença de ArchT3.0-EYFP em neurônios C1 e localização dos tratos de fibra óptica (OF) no RVLM. O quadrado pontilhado abaixo de OF é mostrado em uma ampliação nos três painéis inferiores. estrelas indicam neurônios com marcação tripla (ArchT3.0, TH e PNMT). Barras de escala: 200 μm (painel superior) e 100 μm (painéis inferiores). OF, trato de fibra óptica; py, pir- trato médio; Sp5, trato espinal do nervo trigêmeo; ION, infecção núcleo olivar anterior. Fonte Souza et al. [11]



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

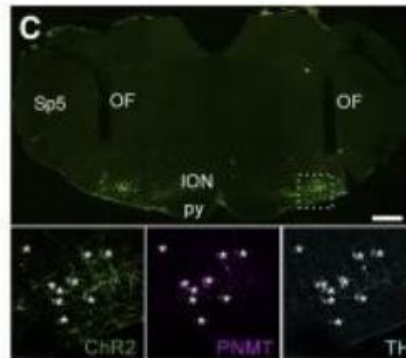


Figure 9: (C) Imagem da expressão de Chr2-EYFP em C1 neurônios e os OFs no RVLN. quadrado pontilhado abaixo de OF é ampliado para 3 painéis na parte inferior. As estrelas indicam neurônios com marcação tripla. Barras de escala: 200 mm (painel superior) 100 mm (painéis inferiores). DE, trato de fibra óptica; py, trato piramidal; Sp5, espinal trato trigêmeo; ÍON, núcleo olivar inferior. Fonte Souza et al. [11]

3.8. Núcleo do trato solitário e adrenalina

Foi descoberto que neurônios do Núcleo do Trato Solitário (NTS) são heterogêneos, ou seja, em situações de jejum, eles podem produzir noradrenalina ou adrenalina Chen *et al.* [3], dependendo do tipo de neurônio. Diante disso, foi observado que o neuropeptídeo Y (NPY) é co-expresso com os neurônios produtores de adrenalina. Logo, o (NPY) serve como um marcador desses neurônios. Foi observado, então, a localização desse neuropeptídeo na parte rostral e média do (NTS), concluindo que neurônios produtores de adrenalina estão localizados nessas mesmas regiões. No experimento realizado em ratos, ilustrado pela figura 10, é possível localizar a existência de NPY em regiões específicas do (NTS). Diante disso, foi realizado outro experimento com ratos induzindo uma situação de jejum a partir da administração de uma substância que induz esse estado, chamada de CB1R. Observou-se a produção de NPY e PNMT em regiões do (NTS), trazendo a evidência que esses neurônios que produzem adrenalina possuem função orexígena. Esse experimento pode ser observado na figura 11. Por fim, a figura 12 ilustra a relação do jejum e ativação de neurônios produtores de adrenalina e o efeito orexígeno.

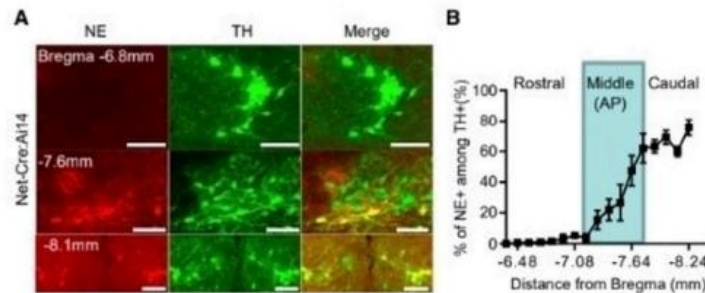


Figure 10: (A) Cortes coronais do cérebro mostrando o padrão de colocalização entre neurônios TH+ (verde) e neurônios NE (vermelho) em diferentes partes do NTS. barra de escala é 100 mm neste e nos seguintes painéis de imagem. (B) O perfil de distribuição da porcentagem de neurônios NE em neurônios NTS TH+ ao longo do eixo rostral-caudal. AP, área postrema. Meios – SEM neste e nos seguintes painéis. Fonte Chen et al. [3]

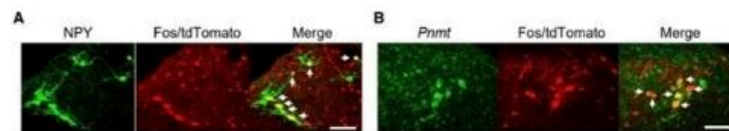


Figure 11: (A) Imagens representativas mostrando que os neurônios imunorreativos NPY (verde) co-expressam Fos/tdTomato+ (vermelho) em resposta a tratamentos com agonistas CB1R. Setas; flechas indicam neurônios duplamente marcados. A barra de escala é de 100 mm neste e nos painéis seguintes. (B) Resultados de hibridização in situ mostrando que neurônios Pnmt+ (verde) co-expressam Fos/tdTomato+ (vermelho) em resposta a tratamentos com agonistas de CB1R. Fonte Chen et al. [3]

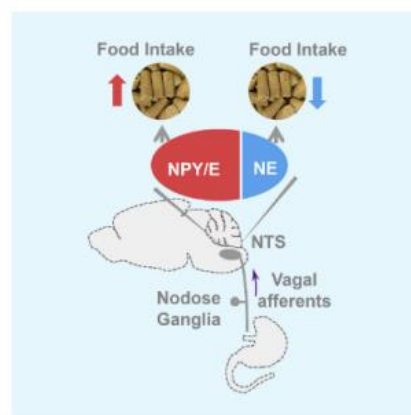


Figure 12: Ilustração do efeito orexígeno dos neurônios que expressam adrenalina. Fonte Chen et al. [3]



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ENZIMA PNMT E A PRODUÇÃO DE ADRENALINA EXTRA-ADRENAL EM NEURÔNIOS
Luiza Souza Amarante, Lucas Oliveira de Souza, Luis Felipe Brogi Pederiva, Alessandra Cristina Pupin Silvério

4. CONSIDERAÇÕES

Tendo como considerações finais, os resultados desse estudo apontam que existe a produção de adrenalina em neurônios e elucida o efeito que esse neurotransmissor extra adrenal promove no organismo, graças à enzima PNMT, produzida principalmente em neurônios de C1 e no Núcleo do Trato Solitário. Dentre tais efeitos, estão: o controle da Pressão Arterial, o funcionamento cardíaco em estados pré hipertensos, efeito anti-inflamatório e em síndrome do pânico.

REFERÊNCIAS

- [1] Abe C, Inoue T. Role of c1 neurons in anti-inflammatory reflex: mediation between afferents and efferents. *Neuroscience research*. 2018;136:6–12.
- [2] Bardsley EN, Davi, H, Buckler KJ, Paterson DJ. Neurotransmitter switching coupled to β adrenergic signaling in sympathetic neurons in prehypertensive states. *Hypertension*. 2018;71(6):1226–1238.
- [3] Chen J, Cheng M, Wang L, Zhang L, Xu D, Cao P, Wang F, Herzog H, Song S, Zhan C. A vagal-nts neural pathway that stimulates feeding. *Current Biology*. 2020;30(20):3986–3998.
- [4] Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;74:269– 276.
- [5] Guyenet, P. G., Stornetta, R. L., 2022. Rostral ventrolateral medulla, retropontine region and autonomic regulations. *Autonomic Neuroscience* 237, 102922.
- [6] Kakavand B. Dizziness, syncope, and autonomic dysfunction in children. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2022;65:101512.
- [7] Mendes P, Martinho R, Leite S, Maia-Moço L, Leite-Moreira AF, Lourenço AP, Moreira Rodrigues M. Chronic exercise induces pathological left ventricular hypertrophy in adrenaline-deficient mice. *International journal of cardiology*. 2018.;253:113–119.
- [8] Owji A, Varudkar N, Ebert SN. Therapeutic potential of pnmt+ primer cells for neuro/myocardial regeneration. *American Journal of Stem Cells*. 2013;2(3):137.
- [9] Ribeiro N, Sá RWM, Antunes VR. Depletion of c1 neurons attenuates the salt-induced hypertension in unanesthetized rats. *Brain Research*. 2020;1748:147107.
- [10] Sahoo S, Brijesh S. Pharmacogenomic assessment of herbal drugs in affective disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1148–1162.
- [11] Souza GM, Stornetta RL, Stornetta DS, Guyenet PG, Abbott SB. Adrenergic c1 neurons monitor arterial blood pressure and determine the sympathetic response to hemorrhage. **Cell reports**. 2022;38(10):110480.
- [12] Sugama S, Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamuspituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*. 2020;7:100111.