

Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi

Hakan Kayır, İ. Tayfun Uzbay¹

ÖZET:

Santral adenozinerjik sistem ve klinik önemi

Adenozin vücutta yaygın olarak bulunan bir nöromodulatördür. Hücre içinde ve dışında devamlı sentezlenmektedir ve dolayısıyla da metabolizmada bazal bir adenozinerjik tonustan söz edilebilir. Bazal adenozinerjik tonus inhibisyon yönündedir. Adenozin, etkilerini özgül reseptörleri aracılığı ile oluşturur. Adenilat siklazi, G-proteine kenetli bu reseptörlerden A₁ ve A₃ inhibe ederken, A₂ aktive eder. A₂ reseptörlerinin A_{2A} ve A_{2B} olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. Fizyolojik koşullarda bazal adenozinerjik tonustan, adenozine yüksek afinite gösteren A₁ ve A_{2A} reseptörleri sorumludur. Beyinde en yaygın bulunan reseptör A₁ alt tipidir; özellikle korteks, serebellum ve hipokampüste yoğunlaşmıştır. Adenozin bir nöromodulator olarak diğer reseptör sistemleriyle çok fazla etkileşim içindedir. Adenozin A₁ ile dopamin D₁, adenozin A₂ ile de dopamin D₂ reseptörleri arasında doğrudan bir antagonistik ilişki söz konusudur. Adenozin uykunun başlatılması ve sürdürülmesi, genel uyarılmışlık halinin kontrolü ve enerji ihtiyacına göre serebral kan akımının düzenlenmesi gibi fizyolojik görevlerinin yanı sıra iskemi ve hipoksi gibi patolojik koşullarda hücrenin korunmasına katkı sağlar. Ayrıca anksiyete, epilepsi, depresyon, şizofreni, parkinson ve madde bağımlılığının da aralarında bulunduğu çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde yer alır. Bu derlemede santral adenozinerjik sistem ile ilişkili bilgiler ve son gelişmeler güncel literatür çerçevesinde irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: adenozin, santral adenozinerjik sistem, adenozin reseptörleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:159-167

ABSTRACT:

Central adenosinergic system and its clinical importance

Adenosine is a neuromodulator widely distributed throughout the body. Since it is continuously synthesized, it can be concluded that there is a basal adenosinergic tonus, which has inhibitory effects in general. All of the three adenosine receptors are G-protein coupled. While A₁ and A₃ receptor subtypes inhibit adenylate cyclase, A₂ subtypes activates it. A₁ and A_{2A} receptor subtypes, which bind adenosine with high affinity, are responsible for the basal adenosinergic tonus in physiological conditions. The most widely distributed subtype, A₁, is concentrated particularly in cerebral cortex, cerebellum and hippocampus. Adenosine has intense interactions with other receptor systems. There are antagonistic interactions between A₁ dopamine D₁ and between A₂ and D₂ receptors. Adenosine is implicated in physiological processes such as initiation and maintenance of sleep, modulation of arousal, and control of cerebral blood flow in response to energy demand of the brain. Adenosine is also implicated in cell-protection in pathological conditions like hypoxia and ischemia. Adenosine might be important in the pathophysiology of anxiety, epilepsy, depression, schizophrenia, Parkinson's disease, and addiction. The current literature about the central adenosinergic system is reviewed.

Key words: adenosine, central adenosinergic system, adenosine receptors.

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:159-167

Giriş

Pürinler ile onların nükleozit ve nükleotid formları, gerek enerji metabolizmasında gerekse genetik materyalin oluşturulmasında oynadıkları rol açısından, tüm hücrelerde olmazsa olmaz moleküllerdendir. Bu iki temel görevin yanısıra, hücre içi ve hücreler arasındaki iletişime de önemli katkılar sağlarlar. Bu iletişim, hücre yüzeyinde yerleşmiş reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Pürinerjik reseptör (pürino-septör) ailesi beş alt gruba ayrılmıştır: a) adenin reseptör grubu, b) yapısal (metabotropik) nükleotid (P2Y) reseptörler,

c) iyonotropik nükleotid (P2X) reseptörler, d) dinükleotid reseptörler ve e) adenozin reseptörleri (1). Bu derlemede, tüm vücutta çeşitli etkileri bulunan pürinerjik sistemin önemli bir elemanı olan adenozinerjik sistem ve bu sistemin özellikle santral sinir sistemindeki rolü üzerinde durulmuştur.

Pürin bazlarından biri olan adenine bir pentoz halkasının eklenmesi ile oluşan adenozin, tüm hücrelerde yaygın olarak bulunan ve önemli düzenleyici etkileri olan bir moleküldür. Hücre içinde ve dışında devamlı sentezlenen ve kullanılan adenozinin çeşitli fizyolojik olaylarda rolü olduğu ilk defa Drury ve Szent-György tarafından 1929 yılında

¹GATA, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Etilik 06018 Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay, GATA, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi Etilik 06018 Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-304-4764
Faks / Fax: +90-312-304-2010

Elektronik posta adresi / E-mail address: tuzbay@gata.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Ağustos 2004 / August 2, 2004

ortaya atılmıştır (2). Bu etkilerini kendine özgü reseptörler aracılığı ile oluşturduğu ise ancak 1974'de anlaşılabilmektedir (3).

Adenozinin Sentezi, Salıverilmesi ve Yıkılması

Hücre adenozini sentezlemek için çeşitli yollar kullanır. En önemli adenozin kaynağı hücre içinde devamlı kullanılan adenozin trifosfat (ATP) ve döngüsel (siklik:c) adenozin monofosfat (AMP)'dir (4). Bu iki nükleotid hücre içinde önce AMP'a yıkılır ve oluşan AMP hücresel 5'-nükleotidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal reaksiyon ile adenozine çevrilir. Organizmada diğer önemli bir adenozin kaynağı da katekolaminlerin ve histaminin katabolizması sırasında ortaya çıkan ve adenozine hidrolize edilebilen S-adenozil homosisteindir (5).

Hücre dışında üretilen adenozinin de en önemli kaynağı ATP'dir. ATP presinaptik sinir uçlarındaki veziküllerde dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ile birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler salıverilirken hücre dışına çıkar. Hücre dışında önce AMP'ye sonra da ekto-5'-nükleotidaz enzimi aracılığı ile adenozine çevrilir (6). Hücre içi ATP'nin adenozine çevriminde %1'lik bir artışın adenozin miktarında 100 kat artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Probeneside duyarlı taşıyıcılar aracılığı ile hücre dışına çıkan cAMP, önce AMP'ye sonra adenozine çevrilir. Yapılan çalışmalarda adenilat siklazin forskolin (8) ya da reseptör aracılı (9) uyarılmasının hücre dışı adenozin miktarını önemli ölçüde artırabildiği gösterilmiştir.

Hücre içinde ve dışında üretilen adenozin hücre membranında bulunan kendine özgü taşıyıcı molekül-

ler aracılığıyla (ENT1 ve ENT2) membranın içine ve dışına doğru iki yönlü olarak hareket edebilir (10). Akım yönü konsantrasyon farkına göre belirlenir. Sonuçta hücre içi ve dışı adenozin konsantrasyonu kolaylaştırılmış difüzyon ile dengelenmiş olur. Fizyolojik koşullarda net akım adenozin konsantrasyonunun nispeten daha az olduğu hücre içine doğrudur. Hücre içinde adenozin arttığında ise akım tersine döner. Dunwiddie ve Diao (11) sıçan hipokampal kesitlerinde ısıyı düşürmek suretiyle taşıyıcı proteinleri çalışmaz hale getirmişler ve bu koşullarda hücre dışı adenozin miktarının arttığını göstermişlerdir. Böbrek fırçamsı epitel hücrelerinde ise hücre içi adenozini konsantrasyon gradientine karşı hücre dışına taşıyan aktif transport sistemi mevcuttur (CNT1 ve CNT2) (12).

Üretilen ve salıverilen adenozinin katabolizmasında iki enzim rol oynar: Bunlar sadece hücre içinde bulunan "adenozin kinaz" ile hücrenin hem içinde ve hem de dışında bulunan "adenozin deaminaz"dır. Fizyolojik koşullar altında adenozin hücre içine geri alınır ve hücre içi adenozinle birlikte adenozin kinaz tarafından AMP'ye fosforillenir. Adenozin gerialımı inhibe edildiğinde hücre dışı adenozin miktarının önemli ölçüde artması (13), buna karşın adenozin deaminaz inhibisyonunun hücre dışı adenozin miktarını etkilememesi (14) adenozinin uzaklaştırılmasında geri alımın (reuptake) daha önemli olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir.

Hipoksi ve iskemi gibi patolojik koşullarda ise, muhtemelen adenozin taşıyıcıların işlev görememesi ve adenozin kinaz aktivitesinin baskılanması nedeniyle adenozin deaminaz aktivitesi önem kazanmaktadır (7,15). Santral sinir sisteminde adenozin salınımını arttıran koşullar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu koşulların

Tablo 1. Santral sinir sisteminde adenozin salınımını arttıran etkenler

Fizyolojik	Patolojik	Farmakolojik
Enerji kullanımının artması	Hipoksi, anoksi	Adenozin kinaz inhibitörleri
Eksitator aminoasitler	İskemi	Lipopolisakkaritler
Uykusuzluk	Ateş	IL- β
Hipoglisemi	Serbest radikaller	Vazoaktif intestinal polipeptid
Serbest radikallerin artması	Hipoglisemi	Hücre içinde pH'nın düşmesi
K ⁺ depolarizasyonu	Nöbet geçirme	Na ⁺ replasmanı
		Forskolin
		Nitrik oksit donörleri
		Çeşitli reseptörlerin aktive olması:
		Opioid
		Glutamat
		Serotonin
		Muskarinik M ₁
		Nikotinik
		α_1 ve β adrenerjik
		Kannabinoid CB ₁

Tablo 2. Adenozin reseptörleri

Alt tipleri	Adenozin Afinitesi	Kenetlendiği G-proteinleri	Sinyal İletimi	Beyindeki etkileri
A ₁	~ 70 nM	G _{i 1/2/3} G _o	Adenilat siklazı inhibe ederek Ca ⁺⁺ kanallarını inhibe (N-, P-, Q- tipi) ederek GIRK'leri aktive ederek PLC'yi aktive ederek	Nöronların hiperpolarizasyonu Sinaptik iletinin baskılanması Presinaptik inhibisyon İskemik önkoşullama
A _{2A}	~ 150 nM	G _s G _{olf} G _{15/16}	Adenilat siklazı aktive ederek Ca ⁺⁺ kanallarını inhibe ederek	Basal ganglionlarda duyuusal motor iletişimin düzenlenmesi Duyuusal sinir aktivasyonu İskemik hasara karşı koruyuculuk
A _{2B}	~ 5100 nM	G _s G _{q/11}	Adenilat siklazı aktive ederek PLC'yi aktive ederek	Beyin kesitlerinde cAMP'yi artırır Ca ⁺⁺ kanallarının modülasyonu
A ₃	~ 6500 nM	G _{i 2,3} G _{q/11}	Adenilat siklazı inhibe ederek PLC'yi aktive ederek	Önkoşullama (?)

* Bu tablo Fredholm ve ark., 2001 ve Dunwiddie ve Masino, 2001'den değiştirilerek alınmıştır.

GIRK: G-protein coupled inwardly rectifying K⁺ channel (G-protein kenetli içe doğrultucu potasyum kanalı)
PLC: Fosfolipaz C

çoğunda hücrede ATP kullanımı dolayısıyla AMP ve adenozin oluşumu artmıştır.

Adenozinin Reseptörleri

Adenozin etkilerinin çoğunu kendine özgü reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. A₁, A₂ ve A₃ isimli üç farklı reseptörü vardır. A₂ reseptörlerinin A_{2A} ve A_{2B} olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır (Tablo 2). Adenozin reseptörlerinin tümü 7 transmembran segmenti olan G-proteine kenetli reseptörlerdir (16). Adenozin 25-250 nM gibi fizyolojik konsantrasyonlarda yüksek afinite gösteren alt reseptör tiplerini (Tablo 2) aktive eder (17).

Adenozin reseptörlerinin dağılımı özgül farmakolojik agonist ve antagonistlere sahip olunması nedeniyle daha çok A₁ ve A_{2A} alt reseptör tipleri açısından incelenmiştir. Beyinde en yaygın bulunan adenozin reseptörü A₁ alt tipidir (7). Özellikle korteks, serebellum ve hipokampüste yoğun olarak bulunmaktadır. A_{2A} alt tipi ise daha çok striatum, nükleus akkumbens, kaudat putamen ve bazal ganglionlarda yoğunlaşmıştır (18).

Adenozin A₁ ve A₃ reseptörleri Gi proteini aracılığı ile adenilat siklazı inhibe ederken, A₂ reseptörleri G_s proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı aktive eder (16). Adenozin reseptörlerinin bu iyi bilinen sinyal iletim yollarının yanı sıra kullandıkları diğer mekanizmalar ve etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Diğer Reseptör Sistemleriyle Etkileşim

Adenozin bir nöromodülatör olarak işlev gördüğü

için, diğer reseptör sistemleriyle çok fazla etkileşim içindedir. Bu bölümde görece önemli olanlardan söz edilecektir. Günümüzde özellikle dopaminerjik sistemle olan etkileşimleri en iyi bilinmektedir.

A_{2A} – D₂ – GABA Etkileşimi

Adenozin A_{2A} ve dopamin D₂ reseptörleri globus pallidusa projeksiyon yapan striatopallidal GABA'erjik nöronlarda (19) ve striatumda (20) birlikte bulunurlar. D₂ reseptörleri Gi proteini aracılığı ile adenilat siklazı baskılayarak, A_{2A} reseptörleri bu enzimi G_s proteini aracılığı ile aktive etmektedir. Adenilat siklaz aktivasyonu sonucu artan cAMP, bu nöronlarda GABA salınımına neden olur. Ancak bu iki reseptör alt tipi adenilat siklaz üzerine olan zıt etkilerinden bağımsız olarak birbirlerine karşı antagonistik etki gösterirler. Örneğin adenozin antagonisti olan kafein D₂ reseptör aktivasyonu ile lokomotor aktiviteyi artırır (21). A_{2A} reseptör agonistlerinin oluşturduğu katalepsi ise D₂ agonistleri tarafından geri çevrilebilmektedir (22). Bu antagonistik ilişki membran düzeyinde gerçekleşir (20) ve reseptörlerin afinitesini değiştirmek şeklindedir (23).

A₁ – D₁ – NMDA Etkileşimi

Dopamin D₁ reseptörlerinin aktivasyonu N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar (24). NMDA aktivasyonu ise adenozin salınımını artırır (25). Artan adenozin bir yandan postsinaptik A₁ reseptörler aracılığı ile NMDA reseptörlerini inhibe ederken (26), diğer yandan presinaptik A₁ reseptörler aracılığı ile glutamat salınımını baskılar (27). Bu meka-

nizma sayesinde D₁ ve NMDA reseptörleri aracılığı ile oluşabilecek aşırı uyarılmalar engellenmiş olur. Ayrıca D₁ ve A₁ reseptörleri arasında doğrudan bir antagonis-tik etkileşim olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (28).

Nitrik Oksit (NO) – Adenozin Etkileşimi

Yukarıda belirtilen NMDA reseptörlerinin aktivasyo-nuna bağlı adenozin salınımına NO aracılık eder (25). Ayrıca NO ATP hidrolizi yaparak ve adenozin kinazı in-hibe ederek de hücre dışı adenozini artırabilir (29).

Öte yandan adenozin reseptörlerinin özgül olma-yan antagonisti olan kafeinin oluşturduğu lokomotor aktivite artışı, NO sentaz (NOS) inhibitörü bir ajan olan L-NAME tarafından engellenmekte ve bu etki NO pre-kürsörü L-Arginin varlığında geri çevrilebilmektedir (30). Bu veri adenozin sistemi ve NO arasında davranış-sal düzeyde önemli bir etkileşmeye işaret etmekle be-raber, konu ile ilişkili daha ayrıntılı çalışmalara gereksi-nim vardır.

Adenozin – Nikotin Etkileşimi

Kafein yüksek dozlarda adenozin reseptör antago-nizması aracılığı ile anksiyete oluşturur (31). Kafeinin bu etkisi farelerde yükseltilmiş artı labirent testi (YAL) ile ölçülebilir (32). YAL testinde nikotinin kafeinin anksiyojenik etkisini geri çevirdiği halde pentilentetrazo-lün anksiyojenik etkisini geri çevirmediği gözlenmiştir (33). Dolayısıyla nikotinin anksiyolitik etkisine aracılık eden sistemler (34) ile adenozerjrik sistem arasında bir ilişkiden söz edilebilir.

Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarla nikotin ve kah-venin sıklıkla birlikte kullanıldığı saptanmış ve bu ilişki-de farmakolojik etkileşimin de rolü olabileceği öne sü-rülmüştür (35). Rodentlerde gerek kafein gerekse niko-tinin aralıklı ve birbirini izleyen enjeksiyonları sonucu duyarlılaşma gelişir (36,37). Farelerde nikotin ve kafein arasında çapraz duyarlılaşma geliştiği gösterilmiştir (38). Bu gözlem de nikotin ve adenozin sistemleri ara-sında santral düzeyde etkileşme olduğuna işaret eden önceki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Locomotor duyarlılaşmanın rodentlerde psikostimülan tipi maddelere karşı gelişen bağımlılıktaki rolü (32) göz önüne alındığında, bu veri adenozin sisteminin nikoti-ne bağımlılık gelişiminde rolü olduğuna da işaret et-mektedir.

Adenozinin Etkileri

1. Fizyolojik Koşullar Altında

a. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesi: Adenozi-nin uyku ile ilişkisine işaret eden çok sayıda kanıt mev-cuttur. Uyanıklık süresi uzadıkça bazal önbeyin koliner-jik alanlarında hücre dışı adenozin yoğunluğu progresif olarak artmakta, uyku durumunda ise düşmektedir (39). Uykunun süresi ve derinliği de büyük ölçüde ade-nozin tarafından ayarlanmaktadır (39). Adenozin ago-nistleri uyku süresini artırırken (40) antagonistleri ise azaltmaktadır (41). Çalışmaların bir kısmı bu etkilerden A₁ reseptörlerini sorumlu tutarken (42,43), A_{2A} alt tipi-nin rolüne yönelik bulgular da mevcuttur (44).

b. Genel uyarılmışlık halinin ve sinirsel uyarılabilirli-ğin kontrolü: Adenozin, genel uyarılmışlık halini kont-rol ettiğine inanılan mezopontin kolinerjik nöronların aktivitesini baskılamaktadır (45). Bu alanlara mikrodializ yöntemiyle adenozin verilmesi ise EEG aktivitesi-ni düşürmektedir (40).

c. Enerji ihtiyacı arttığında serebral kan akımının artırılması: Adenozin, A_{2A} reseptörleri aracılığı ile vas-küler rezistansı kontrol edebilir (46). Hipoksi ya da iske-mi gibi patolojik durumlar dışında enerji metabolizma-sında bir artış serebral damar yatağında vazodilatasyo-na yol açmaktadır. Örneğin, duysal motor korteksi aktive eden periferik bir uyarı adenozinin aracılık etti-ği bir mekanizma ile vazodilatasyona neden olur (47).

2. Patolojik Koşullar Altında

a. Akut hücre koruyucu etki: Tablo 1'de özetlenen ve adenozin artışına neden olan patolojik koşulların özelliği, hücrenin enerji ihtiyacının artmasına ya da metabolik substratının azalmasına neden olmasıdır. Adenozin bu koşullarda uyarılabilir dokunun aktivitesi-ni azaltıp metabolik substrat alımını arttırarak hücre koruyucu etkisini gösterir. Adenozinin hücre koruyucu etkisine A₁ reseptörleri aracılık eder (7). Presinaptik A₁ reseptör aktivasyonu Ca⁺⁺ kanallarını bloke ederek glu-tamat, asetilkolin, noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltır. Adenozinin nörotoksiste açısından en önemli etkisi glutamat salı-nımı üzerine olanıdır (16). Adenozin, daha önce de bah-sedilen etkileşim aracılığı ile glutamaterjik aşırımı ta-mamen durdurabilir (27). Buna bağlı olarak NO oluşu-munun azalması hücre hasarını azaltıcı yönde etki

oluşturur.

Eksitotoksik hücre hasarında önemli basamaklardan biri aşırı glutamaterjik uyarıma bağlı olarak Ca^{++} homeostazisinin bozulması ve hücre içi Ca^{++} yoğunluğunun artmasıdır (48). Adenozin hücre içine Ca^{++} girişini hem doğrudan baskılayarak, hem de hücre içindeki Ca^{++} 'un dışarı atılması için gerekli enerjiyi koruyarak hücre hasarını azaltır (7).

Adenozin A_1 reseptör aktivasyonu hücreyi hiperpolarize ederek uyarılabilirliğini azaltır. Bu etkiden volta- ja duyarlı olmayan içe doğrultucu (inwardly rectifying) K^+ kanallarını açmasının sorumlu olduğu gösterilmiştir (49,50).

Bu koruyucu etkiler sadece hipoksi yada iskemide değil, mekanik hücre hasarında (51) ve metamfetaminle indüklenen nörotoksisitede de gözlenmiştir (52).

b. Kronik hücre koruyucu etki: Beyinde ve kalpte hasar oluşturmeyen ya da çok az hasar oluşturan hafif hipoksi veya iskemi durumları daha sonra aynı doku- da oluşabilecek ciddi iskemik olaylara karşı hücrede koruyucu etki oluşturur; bu olay "önkoşullama" (preconditioning) olarak adlandırılır (53). Adenozin A_1 ve A_3 reseptörleri aracılığı ile önkoşullamada rol oynar (54). Adenozin reseptör aktivasyonu fosfolipaz-C, proteinkinaz-C, ATP'ye bağımlı K^+ kanalları ve Ca^{++} kanallarını içine alan bir dizi mekanizma ile önkoşullamaya yol açar (55). Bununla birlikte yakın tarihli bir çalışmada, in vivo gerbil hipokampusunda oluşturulan önkoşullamada A_1 reseptörlerinin ve ATP'ye bağımlı K^+ kanallarının etken olmadığı ileri sürülmüştür (56).

c. Epilepsi: Endojen adenozin ve adenozin reseptör agonistleri antikonvülzan (57), antagonistleri ise prokonvülzan etkilidir (58). De Sarro ve ark. (57) sesli uyarı ile nöbet geçirmeye yatkın farelerde hem A_1 hem de A_{2A} reseptörlerin uyarılmasının antikonvülzan etki oluşturduğunu göstermişlerdir. Öte yandan ölüm sonrası (post-mortem) incelenmelere dayanan bir çalışmanın sonuçları temporal lob epilepsili hastalarda temporal lobda A_1 reseptörlerinin azaldığına işaret etmektedir (59).

Antikonvülzan olan bazı ilaçların etkilerini adenozinerjik sistem üzerinden gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Antidepresan olarak kullanılan tianeptinin sıçanlarda (60) ve farelerde (61) pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlar üzerine bazı olumlu etkilerinin olduğu ve bu olumlu etkilerin, farelerde, özgül olmayan adenozin reseptör antagonisti kafein ve A_1 re-

septörlerine özgül bir antagonist olan 1,3-dipropil-8-siklopentilksantin (DPCPX) tarafından geri çevrildiği bildirilmiştir (61).

d. Depresyon: Adenozinerjik sistemin depresyondaki rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Trisiklik antidepresanların adenozin gerialımını bloke ettiği ve adenozinin inhibitör etkilerini artırdığı bilinmektedir (62). Major depresyonlu hastalarda serum adenozin deaminaz aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir (63). Adenozin, farelerde zorlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde antidepresan etki göstermekte, bu etki A_1 ve A_{2A} reseptör antagonistleri ile ortadan kalkmaktadır (64). Adenozinin depresyonda olumlu etkileri olduğunu gösteren bu bulguların yanı sıra çeşitli havyan modellerinde depresyona benzer etki oluşturduğuna (65) ve A_{2A} reseptörlerine özgül antagonistlerin antidepresan etkisi olduğuna (66) işaret eden çalışmalar da mevcuttur. Konunun netleşebilmesi için daha fazla sayıda kontrollü çalışma sonuçlarına gereksinim vardır.

e. Şizofreni: Daha önce bahsedilen A_{2A} -D₂ arasındaki antagonistik ilişkiden dolayı A_{2A} agonistlerinin şizofreni tedavisinde yararlı olabileceği düşünülebilir. Nitekim, nöroleptiklerle birlikte adenozin gerialım blokörü dipiridamolün verilmesinin yararlı etkilerine işaret eden bir klinik çalışma mevcuttur (67). Bunun yanında şizofrenik bozukluğu olan hastaların ölüm sonrası incelenmesinde striatumda A_{2A} reseptör bağlanmasında %70'lik bir artış olduğu ve bunun antipsikotik kullanımıyla korelasyon gösterdiği de saptanmıştır (68). Bu bulgu antipsikotiklerin etki mekanizmaları arasında A_{2A} reseptörlerinin rolü ve/veya katkısı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (68). Gelecek çalışmaların şizofreni ve adenozin reseptörleri arasında daha net bir ilişkiye işaret etmesi sürpriz olmayacaktır.

f. Parkinson hastalığı: A_{2A} reseptör antagonisti KW6002'nin, antiparkinsonyen bir ilaç olarak faz II çalışması tamamlanmış durumdadır. Bu ilacın iyi tolere edildiği, tek başına etkisinin plaseboya göre anlamlı olduğu ve düşük doz L-DOPA'nın etkinliğini artırdığı ileri sürülmüştür (69). Fazla kafein tüketenlerde Parkinson hastalığı oluşumuna karşı direnç geliştiği şeklindeki gözlemler ve iddialar da (70) Parkinson hastalığı oluşumunda adenozin reseptörlerinin katkısı olduğu yolundaki hipotezi desteklemekle beraber, adenozin reseptör antagonistlerinin Parkinson hastalığı tedavisindeki yerinin netleşebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya

gereksinim vardır.

g. Madde bağımlılığı: Bağımlılık yapan çeşitli madde grupları adenzinerjik sistemle çeşitli yönlerden ilişki içindedir. Dünyada en çok tüketilen psikoaktif madde olan kafein, etkisini adenzin reseptörlerini antagonize ederek oluşturur (71). Kafein diğer psikostimulanlar gibi, düşük dozlarda lokomotor aktiviteyi artırırken yüksek dozlarda deprese etmektedir (30).

Alkolün metabolizması sonucu ortaya çıkan yüksek miktarda asetat, asetil CoA ve AMP'ye çevrilir; sonuç olarak adenzin miktarı artar (7,72). Alkol adenzin taşıyıcılarını baskılayarak da hücre dışı adenzin miktarını artırır (73). Tekrarlayan alkol yoksunluğunda ise kortikal A₁ reseptör yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (74).

Kokain yoksunluğunda ventral tegmental alanda hücre dışı adenzin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir (75). Knapp ve ark. (76) da adenzin A_{2A} reseptörüne özgül agonistlerin sıçanlarda kokain kendine-vermeyi ve kokain arama davranışını azalttığını göstermişlerdir.

Adenzin A_{2A} reseptörü nakavt edilmiş farelerde amfetamine lokomotor duyarlılaşma gelişmediği gözlenmiştir (77). Ayrıca amfetamini serum fizyolojiktan ayırdetmeyi öğrenmiş sıçanlarda A_{2A} reseptör antagonistleri amfetamine benzer etki oluştururken, A₁ antagonistleri amfetaminin ayıredilmesini kolaylaştırmaktadır (78).

Bütün bu veriler santral adenzinerjik sistemin başta alkol olmak üzere çeşitli maddelere bağımlılık gelişmesinde önemli bir katkıya sahip olduğuna işaret etmektedir.

h. Anksiyete: A₁ reseptör agonistleri hayvan modellerinde anksiyolitik etkinlik (31) gösterirken, adenzin reseptörlerinin özgül olmayan antagonisti kafein anksiyeteyi artırır (30).

i. Alzheimer hastalığı: A_{2A} agonistleri asetilkolin salınımını artırırken A₁ agonistleri azaltır. Bu nedenle A_{2A} agonistleri ve A₁ antagonistleri bu hastalığın tedavisin-

de yararlı olabilir (18). Bununla beraber, bu konuda daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

j. Ağrı: Adenzin, lokal antienflamatuvar etkisinin yanı sıra spinal kord arka boynuzda bulunan A₁ reseptörlerini uyarak antinositif etki oluşturur (79). Bu gözlem adenzin agonistlerinin ağrı tedavisinde kullanılabileceği izlenimini vermektedir.

Sonuç

Tüm vücutta yaygın dağılım gösteren adenzin, sürekli salıverilerek inhibitör nitelikte bir bazal tonus oluşturur. Adenzinin etkilerine aracılık eden özelleşmiş reseptörleri, diğer reseptör sistemleriyle yakın bir ilişki içindedir. Bunun sonucu olarak adenzin, gerek fizyolojik gerekse patolojik birçok olayda doğrudan ya da dolaylı olarak rol oynar. Bu etkilerin ve etkileşimlerin ortaya konması, adenzin metabolizması ve/veya adenzinerjik reseptörler üzerinden etki eden yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konmasına yol açabilir. Nitekim günümüzde eksojen adenzin supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Anti-epileptik olarak kullanılabilmesi için yeterli veri olmasına rağmen yarı ömrünün çok kısa olması ve periferik yan etkileri nedeniyle henüz kullanıma girememiştir. Bununla birlikte özgül olmayan adenzin reseptör antagonistleri teofilin ve kafein bronkodilatör ve antiapneik olarak bir süredir kullanılmaktadır. Özgül adenzin A_{2A} reseptör antagonisti KW6002'nin ise kısa süre içinde Parkinson hastalığı tedavisinde kullanıma girmesi beklenmektedir. Halen rasyonel tedavisi olmayan madde bağımlılığı ve Alzheimer gibi santral sinir sistemi hastalıkları da adenzinerjik sistemi ile ilgili yeni gelişmelerin beklendiği alanlardır. Daha özelleşmiş, farmakodinamik özellikleri uygun ve periferik etkilerden arındırılmış adenzin reseptör agonist ve antagonistlerinin sentezlenmesi ile adenzinerjik sistemin yeni tedavi seçenekleri için önemli bir araştırma alanı olması beklenmektedir.

Kaynaklar:

1. King BF, Townsend-Nicholson A. Nucleotide and nucleoside receptors. *Tocris Reviews* 2003; No. 23
2. Drury AN, Szent-György A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol (Lond)* 1929; 68: 213-237
3. Cobbin LB, Einstein R, McGuire MH. Studies on the coronary dilator actions of some adenosine analogues. *Br J Pharmacol* 1974; 50: 25-33
4. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Stimulants: nicotine and caffeine. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc., 1997: 616-624

5. Broch OJ, Ueland PM. Regional and subcellular distribution of S-adenosylhomocysteine hydrolase in the adult rat brain. *J Neurochem* 1980; 35: 484-488
6. Fredholm BB, Fried G, Hedqvist P. Origin of adenosine released from rat vas deferens by nerve stimulation. *Eur J Pharmacol* 1982; 79: 233-243
7. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31-55
8. Brundage JM, Diao LH, Proctor WR, Dunwiddie TV. The role of cyclic AMP as a precursor of extracellular adenosine in the rat hippocampus. *Neuropharmacology* 1997; 36: 1201-1210
9. Gereau RW, Conn PJ. Potentiation of cAMP responses by metabotropic glutamate receptors depresses excitatory synaptic transmission by a kinase-independent mechanism. *Neuron* 1994; 12: 1121-1129
10. Baldwin SA, Mackey JR, Cass CE, Young JD. Nucleoside transporters: molecular biology and implications for therapeutic development. *Mol Med Today* 1999; 5: 216-224
11. Dunwiddie TV, Diao L. Regulation of extracellular adenosine in rat hippocampal slices is temperature dependent: role of adenosine transporters. *Neuroscience* 2000; 95: 81-88
12. Williams TC, Jarvis SM. Multiple sodium-dependent nucleoside transport systems in bovine renal brush-border membrane vesicles. *Biochem J* 1991; 274: 27-33
13. Dunwiddie TV, Diao L. Extracellular adenosine concentrations in hippocampal brain slices and the tonic inhibitory modulation of evoked excitatory responses. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 537-545
14. Zhu PJ, Krnjevic K. Endogenous adenosine deaminase does not modulate synaptic transmission in rat hippocampal slices under normoxic or hypoxic conditions. *Neuroscience* 1994; 63: 489-497
15. Lloyd HGE, Fredholm BB. Involvement of adenosine deaminase and adenosine kinase in regulating extracellular adenosine concentration in rat hippocampal slices. *Neurochem Int* 1995; 26: 387-395
16. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 527-552
17. Ballarin M, Fredholm BB, Ambrosio S, Mahy N. Extracellular levels of adenosine and its metabolites in the striatum of awake rats: inhibition of uptake and metabolism. *Acta Physiol Scand* 1991; 142: 97-103
18. Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol* 2003; 68: 377-392
19. Fink JS, Weaver DR, Rivkees SA, Peterfreund RA, Pollack AE, Adler EM, Reppert SM. Molecular cloning of the rat A2 adenosine receptor: selective co-expression with D2 dopamine receptors in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 14: 186-195
20. Ferré S, Schwarcz R, Li X, Snaprud P, Ögren S, Fuxe K. Chronic haloperidol treatment leads to an increase in the intramembrane interaction between adenosine A2 and dopamine D2 receptors in the neostriatum. *Psychopharmacology* 1994; 116: 279-284
21. Fuxe K, Ferré S, Snaprud P, von Euler G, Johansson B, Fredholm BB. Antagonistic A2A/D2 receptor interactions in the striatum as a basis for adenosine/dopamine interactions in the central nervous system. *Drug Dev Res* 1993; 28: 374-380
22. Ferré S, Fuxe K, von Euler G, Johansson B, Fredholm B. Adenosine-dopamine interactions in the brain. *Neuroscience* 1992; 51: 501-512
23. Ferré S, Euler GV, Johansson B, Fredholm B, Fuxe K. Stimulation of high affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7238-7241
24. Harvey J, Lacey MG. A postsynaptic interaction between dopamine D1 and NMDA receptors promotes presynaptic inhibition in the rat nucleus accumbens via adenosine release. *J Neurosci* 1997; 17: 5271-5280
25. Delaney SM, Shepel PN, Geiger JD. Levels of endogenous adenosine in the rat striatum. I. Regulation by ionotropic glutamate receptors, nitric oxide and free radicals. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 561-567
26. de Mendonca A, Sebastiao AM, Ribeiro JA. Inhibition of NMDA receptor mediated currents in isolated rat hippocampal neurones by adenosine A1 receptor activation. *Neuroreport* 1995; 6: 1097-1100
27. Poli A, Lucchi R, Vibio M, Barnabei O. Adenosine and glutamate modulate each other's release from rat hippocampal synaptosomes. *J Neurochem* 1991; 57: 298-306
28. Popoli P, Ferré S, Pezzola A, Reggio R, Scotti de Carolis A, Fuxe K. Stimulation of adenosine A1 receptors prevents the EEG arousal due to dopamine D1 receptor activation in rabbits. *Eur J pharmacol* 1996; 305: 123-126
29. Rosenberg PA, Li Y, Le M, Zhang Y. Nitric oxide-stimulated increase in extracellular adenosine accumulation in rat forebrain neurons in culture is associated with ATP hydrolysis and inhibition of adenosine kinase activity. *J Neurosci* 2000; 20: 6294-6301
30. Kayır H, Uzbay İT. Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 2004; 172: 11-15
31. Jain N, Kemp N, Adeyemo O, Buchanan P, Stone TW. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2127-2133
32. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2004: 130 ve 157
33. Kayır H, Uzbay İT. Nicotine antagonizes caffeine-induced but not pentyleneetetrazole-induced anxiogenic effect in mice. *Eur Neuropsychopharm* 2004; 14(Suppl 1): S35-S36
34. Picciozzo MR, Brunzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 2002; 13: 1097-1106
35. Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav* 1994; 19: 229-256
36. Meliska CJ, Landrum RE, Landrum TA. Tolerance and sensitization to chronic and subchronic oral caffeine: effects on wheelrunning in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 477-479

37. Miller DK, Wilkins LH, Bardo MT, Crooks PA, Dwoskin LP. Once weekly administration of nicotine produces long-lasting locomotor sensitization in rats via a nicotinic receptor-mediated mechanism. *Psychopharmacology* 2001; 156: 469-476
38. Çelik E, Uzbay İT, Karakaş S. Farelerde nikotin ile uyarılmış lokomotor duyarılma üzerine kafein ve amfetaminin etkilerinin incelenmesi. 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Özet Kitabı, 2002: 66-67
39. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265-1268
40. Portas CM, Thakkar M, Rainnie DG, Greene RW, McCarley RW. Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience* 1997; 79: 225-235
41. Lin AS, Uhde TW, Slate SO, McCann UD. Effects of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depression and Anxiety* 1997; 5: 21-28
42. Fulga I, Stone TW. Comparison of an adenosine A1 agonist and antagonist on the rat EEG. *Neurosci Lett* 1998; 244: 55-59
43. Mendelson WB. Sleep-inducing effects of adenosine microinjections into the medial preoptic area are blocked by flumazenil. *Brain Res* 2000; 852: 479-481
44. Satoh S, Matsumura H, Koike N, Tokunaga Y, Maeda T, Hayaishi O. Region-dependent difference in the sleep-promoting potency of an adenosine A2A receptor agonist. *Eur J pharmacol* 1999; 11: 1587-1597
45. Rainnie DG, Grunze HC, McCarley RW, Greene RW. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implications for EEG arousal. *Science* 1994; 263: 689-692
46. Philips JW. Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989; 1: 26-54
47. Dirnagl U, Niwa K, Lindauer U, Villringer. Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. *Am J Physiol* 1994; 267: 296-301
48. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium* 2003; 34: 325-337
49. Gerber U, Greene RW, Haas HL, Stevens DR. Characterization of inhibition mediated by adenosine in the hippocampus of the rat in vitro. *J Physiol* 1989; 417: 567-578
50. Haas HL, Selbach O. Functions of neuronal adenosine receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 362: 375-381
51. Mitchell HL, Frisella WA, Brooker RW, Yoon KW. Attenuation of traumatic cell death by an adenosine A1 agonist in rat hippocampal cells. *Neurosurgery* 1995; 36: 1003-1007
52. Delle Donne KT, Sonsalla PK. Protection against methamphetamine-induced neurotoxicity to neostriatal dopaminergic neuron by adenosine receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1320-1326
53. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136
54. Stambaugh K, Jacobson KA, Jiang JL, Liang BT. A novel cardio protective function of adenosine A1 and A3 receptors during prolonged simulated ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997; 273: H501-505
55. Reshef A, Sperling O, Zoref-Shani E. The adenosine-induced mechanism for the acquisition of ischemic tolerance in primary rat neuronal cultures. *Pharmacol Ther* 2000; 87: 151-159
56. Sorimachi T, Nowak TS. Pharmacological manipulations of ATP-dependent potassium channels and adenosine A1 receptors do not impact hippocampal ischemic preconditioning in vivo: evidence in a highly quantitative gerbil model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 556-563
57. De Sarro G, De Sarro A, di Paola ED, Bertorelli R. Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on audiogenic seizure sensitive DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 371: 137-145
58. Ault B, Olney MA, Joyner JL, Boyer CE, Notrica MA, Soroko FE, Wang CM. Pro-convulsant actions of theophylline and caffeine in the hippocampus: implications for the management of temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1987; 426: 93-102
59. Glass M, Faull RL, Bullock JY, Jansen K, Mee EW, Walker EB, Synek BJ, Dragunow M. Loss of A1 adenosine receptors in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1996; 710: 56-68
60. Ceyhan M, Kayir H, Uzbay İT. Investigation of the effects of tianeptine and fluoxetine on pentylenetetrazol-induced seizures in mice. *J Psychiatric Res* 2004 (baskıda)
61. Kayir H, Ceyhan M, Uzbay İT. The effects of tianeptine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice-1: the role of adenosine receptors. 17nci Ulusal Farmakoloji Kongresi, Özet Kitabı, 2003: 223-224
62. Phillis JW. Potentiation of the action of adenosine on cerebral cortical neurones by the tricyclic antidepressants. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 567-575
63. Elgün S, Keskinoglu A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 823-832
64. Kaster MP, Rosa AO, Rosso MM, Goulart EC, Santos ARS, Rodrigues ALS. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. *Neurosci Lett* 2004; 355: 21-24
65. Minor TR, Winslow JL, Chang WC. Stress and adenosine: II. adenosine analogs mimic the effect of inescapable shock on shuttle-escape performance in rats. *Behav Neurosci* 1994; 108: 265-276
66. El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bertorelli R, Ongini E, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on the pharmacology and A2A receptor knock-out mice. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 68-77
67. Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A. Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine interactions. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 131-137

68. Deckert J, Brenner M, Durany N, Zochling R, Paulus W, Ransmayr G, Tatschner T, Danielczyk W, Jellinger K, Riederer P. Up-regulation of striatal adenosine A(2A) receptors in schizophrenia. *Neuroreport* 2003; 14: 313-316
69. Kase H. Industry forum: progress in pursuit of therapeutic A2A antagonists. The adenosine A2A receptor selective antagonists KW6002: research and development toward a novel nondopaminergic therapy for parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61(Suppl 6): S97-S100
70. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 732-738
71. Daly JW, Fredholm BB. Caffeine- an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 199-206
72. Carmichael FJ, Israel Y, Crawford M, Minhas K, Saldivia V, Sandrin S, Campisi P, Orrego H. Central nervous system effects of acetate: contribution to the central effects of ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 403-408
73. Krauss SW, Ghirnikar RB, Diamond I, Gordon AS. Inhibition of adenosine uptake by ethanol is specific for one class of nucleoside transporters. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 1021-1026
74. Jarvis MF, Becker HC. Single and repeated episodes of ethanol withdrawal increase adenosine A1, but not A2A, receptor density in mouse brain. *Brain Res* 1998; 786: 80-88
75. Fiorillo CD, Williams JT. Selective inhibition by adenosine of mGluR IPSPs in dopamine neurons after cocaine treatment. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1307-1314
76. Knapp CM, Foye MM, Cottam N, Ciraulo DA, Kornetsky C. Adenosine agonists CGS 21680 and NECA inhibit the initiation of cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 797-803
77. Chen JF, Moratalla R, Yu L, Martin AB, Xu K, Bastia E, Hackett E, Alberti I, Schwarzschild MA. Inactivation of adenosine A2A receptors selectively attenuates amphetamine-induced behavioral sensitization. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1086-1095
78. Munzar P, Justinova Z, Kutkat SW, Ferre S, Goldberg SR. Adenosinergic modulation of the discriminative-stimulus effects of methamphetamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161: 348-355
79. Poon A, Sawynok J. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of an adenosine kinase inhibitor and an adenosine deaminase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 1999; 384: 123-138