

A ativação da quinase N-terminal c-Jun (JNK) interrompe a sinalização de receptores opióides

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

A sinalização específica por um ligante (ligand-directed) tem sido sugerida como base para as diferenças nas respostas evocadas por alguns agonistas seletivos. Este fenômeno também pode ser chamado de uma seletividade funcional. Os mecanismos subjacentes à ativação de um receptor nestes casos não são compreendidos totalmente e a definição mais clara deste conceito pode ser útil no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos via-seletivos. Os cientistas do departamento de farmacologia da University of Pittsburgh - School of Medicine já mostraram a ativação de JNK pelo receptor κ -opioide e uma classe de ligantes específica causou inativação persistente do receptor. Existem três classes de ligantes do receptor κ -opioide: agonistas típicos que ativam a proteína G, sinalizando para produzir analgesia e outra ação mediada por proteínas-G; antagonistas convencionais (por exemplo, a naloxona e a buprenorfina) que inibem competitivamente a ligação do agonista; e uma terceira classe de ligantes altamente seletivos (por exemplo, norBNI, JDTic e GNTI) que ativa a família das MAPKs JNK para produzir uma inativação de longa duração da sinalização (semanas). Embora muitos dos agonistas μ -opioides seletivos dessensibilizam receptores μ através da proteína quinase G (GRK) e internalização dependente de β -arrestina, vários estudos constataram que a morfina, agonista protótipo μ -opioide não internaliza de maneira eficiente receptores μ e mesmo assim produz tolerância analgésica aguda. O estudo que trazemos neste alerta mostra que o

receptor μ -opioide pode ser inativado por ligantes específicos, como a morfina, e que a tolerância analgésica aguda por analgésicos opioides relacionados (morfina-6-glicuronídeo e buprenorfina) pode ser bloqueada pela inibição da JNK, mas não pelo knockout da quinase 3 do receptor acoplado à proteína-G. No entanto, uma segunda classe de μ -opioides (fentanil, a metadona, oxicodona) podem produzir tolerância analgésica aguda bloqueável pelo knockout da quinase 3 do receptor acoplado à proteína-G, mas não pela inibição da JNK. A dessensibilização aguda de receptores μ -opioide foi demonstrada para animais pré-tratados com morfina e bloqueada pela inativação da JNK. Animais pré-tratados com fentanil tiveram dessensibilização independente da inativação da JNK. A inativação do receptor κ -opioide mediada pela inativação da JNK foi evidente em ambos os agonistas, no entanto, o knockout do gene JNK 1 bloqueou seletivamente a inativação de receptores κ , enquanto a supressão do gene JNK 2 bloqueou seletivamente a inativação de receptores μ -opioide. A análise do papel da JNK na regulação da sinalização do receptor opioide revelou que a ativação da via JNK leva à tolerância aguda da morfina e opioides relacionados, mas não do fentanil ou outros agonistas que ativam eficientemente internalização dependente da GRK/ β -arrestina. Estes resultados sugerem que a ativação ligante-dirigida de quinases JNK pode fornecer um modo alternativo de regular os receptores acoplados a proteína-G. Referência: Melief EJ, Miyatake M, Bruchas MR, Chavkin C. Ligand-directed c-Jun N-terminal kinase activation disrupts opioid receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 22;107(25):11608-13.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/a-ativacao-da-quinase-n-terminal-c-jun-jnk-interrompe-a-sinalizacao-de-receptores-opioides ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.