

Adenilil ciclase 1: um potencial alvo farmacológico para tratar dor inflamatória e neuropática

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

O maior desafio para desenvolver uma droga analgésica de uso clínico é evitar seus efeitos colaterais em tecidos não-neuronais (ex: fígado, sistema cardiovascular, etc). Devido a estas complicações, muitas drogas clinicamente eficazes foram retiradas do mercado. Um estudo publicado por Wang et al. na revista *Science Translational Medicine*, chegou à molécula inibitória NB001 ($C_{12}H_{20}N_6O$), relativamente seletiva para a isoforma 1 da adenilil ciclase (AC1-estimulada por cálcio-calmodulina) e ineficaz para outras isoformas da AC. Desta maneira, células do coração, pulmão, rins, fígado, entre outras não seriam afetadas, pois a AC1 é expressa principalmente em neurônios, reduzindo assim possíveis efeitos colaterais. A AC1 é acoplada ao receptor NMDA (glutamato) e ativada de maneira cálcio-dependente, elevando a concentração de AMPc e contribuindo para a plasticidade neuronal relacionado com a dor crônica no corno dorsal da medula espinhal e córtex cingulado anterior, possivelmente contribuindo para dor neuropática. Confirmando o exposto acima, estudos recentes mostram que camundongos nocautes para AC1 (adenilil ciclase 1) apresentam bloqueio à sensibilização de estímulos mecânicos não-nocivos em modelos de animais de dor inflamatória e neuropática, sugerindo ser um alvo extremamente promissor para tratar tais dores. A concentração de AMPc foi reduzida significativamente pela administração de NB001, de maneira dose-dependente ($96,9 \pm 0,1\%$ com 100 μM). Em camundongos nocaute AC1 ou

tratados com NB001 administrado por via oral ou intraperitoneal, a dor crônica (incluindo a dor neuropática) é significativamente reduzida, apresentando assim efeito analgésico, mas o comportamento perante a dor aguda permanece inalterado. O estudo demonstra que a NB001 pode ser um modelo terapeuticamente útil para uma droga analgésica para dor crônica, que beneficiará milhões de pessoas que sofrem cotidianamente com esse mal. Referência: Wang H, Xu H, Wu LJ, Kim SS, Chen T, Koga K, Descalzi G, Gong B, Vadakkan KI, Zhang X, Kaang BK, Zhuo M. Identification of an adenylyl cyclase inhibitor for treating neuropathic and inflammatory pain. Sci Transl Med. 2011.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/adenilil-ciclase-1-um-potencial-alvo-farmacologico-para-tratar-dor-inflamatoria-e-neuropatica ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE