

Bloqueio da ativação da PDGFR- β elimina a tolerância analgésica da morfina

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

Os opioides têm sido utilizados no tratamento da dor crônica por séculos. Contudo, ao longo do tratamento, estas drogas perdem seu poder analgésico por um fenômeno denominado tolerância. Neste estudo, Wang e colaboradores mostram o possível mecanismo que medeia este fenômeno indesejado. Inicialmente transfectaram células C6 de glioma com receptores μ opioides e testaram diferentes concentrações de morfina, em vários tempos, quantificando a fosforilação de Receptores do Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGFR- β). Os resultados mostraram fosforilação do PDGFR- β logo após 40 minutos na presença da morfina, em concentrações variando de 1nM a 1 μ M. Estes dados foram confirmados em modelos in vivo, no qual a morfina aumentou em cerca de 50% a fosforilação de PDGFR- β , bloqueada por imatinib (inibidor da proteína tirosino-quinase) ou naloxona. A coadministração de morfina por sete dias e imatinib no 1º, 3º e 5º dia, por via intratecal (i.t.) tiveram os seguintes efeitos: no primeiro dia, não houve alteração da potência da morfina. Nos dias 3 e 5, o imatinib reverteu a tolerância já estabelecida. No sétimo dia foi administrada a morfina sozinha, e os ratos apresentaram tolerância, mostrando o efeito temporário do imatinib. Mostraram também que o imatinib sozinho não interfere na analgesia provocada pela morfina. Então, construíram uma molécula fusionando a subunidade B do PDGFR com a porção Fc do anticorpo para capturar o PDGF liberado. A administração da morfina com este PDGFR-B-Fc reverteu completamente a tolerância sem afetar o efeito analgésico. PDGFR-B-Fc

e veículo, não causou analgesia. Estes dados sugerem que a fosforilação do PDGFR- β é causada pela atuação direta de PDGF homodimérica para subunidade B (PDGF-BB), que teria sua liberação induzida pela morfina. A administração de PDGF-BB não alterou a resposta basal pelo teste tail-flick, porém após quatro dias de sua administração os ratos foram tratados com morfina e mesmo sem nunca terem recebido opioides, foram tolerantes a primeira dose, indicando que a ativação da PDGFR-B por PDGF-BB pode diretamente causar tolerância a morfina. A ativação de PDGFR- β também inibe os receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR), descrito anteriormente em outros trabalhos como envolvido no fenômeno de tolerância mediado por opioides, no qual a inibição dos receptores NMDAR impede a tolerância causada pela morfina, porém seus inibidores são neurotóxicos ou inefetivos. Além disso, inibidores dos NMDAR alteram a analgesia causada pela morfina, enquanto a inibição da atividade do PDGFR- β não altera. Então, com base nos achados, os autores propõem que os inibidores da PDGFR-B atuam por dois mecanismos para bloqueio da tolerância: um efeito rápido, causando a maioria da reversão, e um processo mais lento que restaura completamente a analgesia. Esses processos podem ser mediados por moléculas de sinalização comuns, como PI3K, PLC- γ , PKC, AP-1, STAT e NF- κ B, pelas quais pode haver uma modulação transcricional ou translacional das vias envolvidas, atrasando ou revertendo os efeitos de tolerância. Referência: Wang Y, Barker K, Shi S, Diaz M, Mo B, Gutstein HB. Blockade of PDGFR- β activation eliminates morphine analgesic tolerance. Nat Med. 2012, 18(3):385-7.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/bloqueio-da-ativacao-da-pdgr-elimina-a-tolerancia-analgesica-da-morfina · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.