

Efeitos anti-hiperalgésico e anti-edematogênico do ARN077 no modelo de dor persistente induzida pela carragenina

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

A enzima hidrolizante da amida ácida da N-aciletanolamina (do inglês, NAAA), é uma amidase lipídica localizada em lisossomas e de grande expressão em macrófagos. NAAA catalisa a degradação de etanolamídeos de ácidos graxos (do inglês FAEs), entre eles os agonistas de receptores PPAR- γ N-palmitoiletanolamida (PEA) e N-oleoiletanolamida (OEA). Estudos prévios identificaram a primeira classe de inibidores de baixo peso molecular da atividade de NAAA e mostraram que essas moléculas podem impedir o desenvolvimento de respostas inflamatórias tanto in vitro como in vivo pelo aumento da sinalização dos FAEs. Prosseguindo nessas descobertas, foi identificada uma segunda geração de inibidores covalentes potentes e seletivos de NAAA, entre os quais ARN077 foi o melhor representante. O objetivo do presente trabalho foi demonstrar as atividades anti-inflamatórias e analgésicas dos inibidores de NAAA in vivo através do teste do ARN077 no modelo de dor persistente induzido pela carragenina. λ -carragenina (1% p/v em água estéril, 20 μ L) foi injetada subcutaneamente na superfície plantar da pata esquerda de camundongos. Os volumes das patas dos animais foram medidos com um pletismômetro em diferentes intervalos de tempo. O limiar de retirada das patas ao estímulo mecânico foi medido 2, 4, 6, 24, 48, 72 e 96 h após a administração de carragenina. A hiperalgesia mecânica foi avaliada pela medida da latência em segundos (s) para a retirada da pata à pressão mecânica constante exercida na

superfície dorsal após a injeção de carragenina. A administração de ARN077 90 min após o estímulo inflamatório reverteu de maneira dose-dependente o efeito edematogênico e hiperalgésico induzido pela carragenina. Pela via intraplantar, o ARN077 foi administrado entre 0,05-50 mg/camundongo e um efeito significativo foi observado em todas as doses. Pela via tópica, o composto foi administrado entre 1 e 30 % e eficácia significativa foi observada em todas as doses, exceto a concentração mais baixa (1 %). Em ambas as vias, a atividade do composto ainda foi observada após 24 h. Os mecanismos da atividade in vivo do ARN077 foram estudados pela administração da dose de 30 % topicamente com diferentes antagonistas administrados através da injeção intraplantar na dose de 1 mg/camundongo. O antagonista de receptores PPAR- γ , GW6471, suprimiu completamente os efeitos do ARN077, enquanto ambos os antagonistas de receptores canabinoides AM251 (antagonista CB1) e AM630 (antagonista CB2) não se mostraram efetivos. ARN077 também foi estudado em animais knock-out para receptores PPAR- γ . Neste modelo não foi observado qualquer efeito do composto em todas as doses estudadas, em oposição ao efeito observado nos animais selvagens. Os presentes resultados demonstram que o composto ARN077 é uma molécula anti-inflamatória muito eficiente no modelo da dor inflamatória induzida pela carragenina. O uso de antagonistas seletivos confirmou que a eficácia in vivo do ARN077 não é mediada por receptores canabinoides periféricos, mas deriva da ativação do receptor PPAR- γ . Os presentes resultados confirmam que o NAAA poderia ser um alvo para futuras drogas anti-inflamatórias e analgésicas. Fontes: Oscar Sasso, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas, Instituto Italiano de Tecnologia; Rosalia Bertorelli, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas, Instituto Italiano de Tecnologia; Daniele Piomelli, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas e Departamento de Farmacologia e Química Biológica, Instituto Italiano de Tecnologia e Universidade da Califórnia; Angelo Reggiani, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas, Instituto Italiano de Tecnologia.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/efeitos-anti-hiperalgesico-e-anti-edematogenico-do-arn077-no-modelo-de-dor-persistente-induzida-pela-carragenina · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE