

Identificação de um agonista do receptor opióide heterômero μ - δ com atividade antinociceptiva

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

Muitas evidências apontam para um comportamento particular de receptores acoplados a proteína G: a formação de dímeros, sendo essa dimerização necessária para a maturação, sinalização e translocação do receptor em questão. Um problema identificado nesse contexto é a dificuldade de estudar o papel fisiológico da dimerização in vivo devido à escassez de modelos e ferramentas para avaliar a atuação dessas moléculas nos sistemas endógenos. A produção de anticorpos seletivos para heterômeros parece constituir uma estratégia eficaz para a análise da função farmacológica, bem como para evidenciar a sinalização desse tipo específico de receptor. Estudos prévios evidenciaram a distribuição desses heterômeros na região cerebral, sendo o seu número aumentado em resposta à administração crônica de morfina. Assim, postulou-se que tais receptores dimerizados poderiam ser um alvo terapêutico para o tratamento da dor, principalmente por pesquisas demonstrarem uma menor incidência dos efeitos adversos associados ao uso de opioides quando utilizadas substâncias com afinidade pelos heterômeros. A associação mais frequente corresponde a uma ação agonista no receptor μ e antagonista no receptor δ , e os resultados observados demonstraram uma manutenção da atividade antinociceptiva com redução do potencial de indução de tolerância. Após extensas avaliações e buscas, foi encontrada uma molécula com afinidade pelo receptor heterômero μ - δ superior à afinidade pelos receptores μ ou δ , isoladamente. Denominada

CYM51010, a substância foi capaz de se ligar ao heterômero e desencadear o evento de antinocicepção similar à morfina sem, no entanto, promover a tolerância. A seletividade pelo receptor foi avaliada através da utilização de anticorpos para o heterômero, sendo que na presença de tais anticorpos a substância CYM51010 teve sua atividade drasticamente reduzida, demonstrando ser a sua ligação ao receptor supracitado a responsável pela sua atividade antinociceptiva. Outro composto, nomeado MuDelta, já se encontra atualmente em estudos clínicos de fase II e tem como característica atividade agonista de receptores μ e antagonista de receptores δ . O desenvolvimento de fármacos com tais características representa um avanço inquestionável à terapêutica da dor, principalmente pela redução dos efeitos colaterais constatadas nos estudos iniciais a respeito da eficácia e segurança dessas substâncias. Além disso, a utilização de moléculas com essas características estruturais pode auxiliar na elucidação do papel fisiológico de receptores heterômeros μ - δ in vivo. Referência: Gomes I, Fujita W, Gupta A, Saldanha AS, Negri A, Pinello CE, Roberts E, Filizola M, Hodder P, Devi LA. Identification of a μ - δ opioid receptor heteromer-biased agonist with antinociceptive activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 110(29):12072-7.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/identificacao-de-um-agonista-do-receptor-opioide-heteromero-com-atividade-antinociceptiva ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.