

Novo alvo para bloqueio da dependência de opioides

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

Em um recente trabalho publicado na revista *Journal of Neuroscience*, pesquisadores descobriram que além do agonismo de receptores opioides, drogas como a morfina e a heroína agem como xenobióticos para ativar o receptor de reconhecimento padrão Toll-4 (TLR4), potencializando a ação da dopamina, responsável pela recompensa e consequentemente a dependência dos opioides. Baseado nisso, uma série de experimentos foram realizados observando-se o comportamento aditivo em ratos e camundongos tratados somente com morfina ou pela administração de um isômero ótico não natural da naloxona, a (+)-naloxona, que agiria bloqueando o TLR4, seguida pelo tratamento com morfina. Os animais que receberam (+)-naloxona antes da morfina não apresentaram comportamento de dependência, e houve uma redução na liberação de dopamina, comparado ao grupo que somente recebeu a morfina. Além disso, esses animais pré-tratados com (+)-naloxona continuaram apresentando um alívio da dor proporcionado pela morfina apesar da falta de sinais de dependência. Os mesmos experimentos foram conduzidos em animais deficientes para TLR4, e o comportamento observado foi o mesmo dos animais pré-tratados com (+)-naloxona. A equipe também realizou ensaios de acoplamento para mostrar que tanto a (+)-naloxona como a morfina se ligam na mesma porção do TLR4, na proteína acessória MD2. Assim, a (+)-naloxona apresenta capacidade para bloquear a ação da morfina no receptor TLR4. Foram testados também mais de 70 possíveis alvos de ação para o (+)-naloxona, incluindo receptores, enzimas,

canais iônicos e transportadores, sendo que não obtiveram sucesso em nenhum desses alvos, além do TLR4. O próximo passo será descobrir exatamente como o TLR4 controla esses comportamentos ligados à dependência induzida por opioides. Além disso, os pesquisadores afirmam que os ensaios clínicos para testar a eficácia da combinação de morfina com (+)-naloxona iniciarão dentro de 18 meses. Referência: Hutchinson MR, Northcutt AL, Hiranita T, Wang X, Lewis SS, Thomas J, van Steeg K, Kopajtic TA, Loram LC, Sfregola C, Galer E, Miles NE, Bland ST, Amat J, Rozeske RR, Maslanik T, Chapman TR, Strand KA, Fleshner M, Bachtell RK, Somogyi AA, Yin H, Katz JL, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid Activation of Toll-Like Receptor 4 Contributes to Drug Reinforcement. J Neurosci. 2012 32(33):11187-11200.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/novo-alvo-para-bloqueio-da-dependencia-de-opioides · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.