

R-profenos são inibidores seletivos da oxigenação de endocanabinóides pela COX-2

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

Os endocanabinóides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e araquidonoiletanolamida (AEA) podem exercer um papel analgésico e anti-inflamatório pela ativação dos receptores canabinóides CB1 e CB2. Eles também podem ser substrato das oxigenases de ácidos graxos, lipoxigenases e cicloxigenases e alguns membros das famílias do citocromo P450, sendo convertidos em metabolitos oxigenados bioativos. O 2-AG e o AEA são oxigenados para ésteres de prostaglandina glicerol (PG-Gs) e prostaglandina etanolamida (PG-ELs), respectivamente, pela COX-2 e não pela COX-1. Estes metabolitos oxigenados por sua vez estão relacionados com nocicepção mecânica e hiperalgesia térmica. O 2-AG e o AEA podem também ser hidrolisados rapidamente para ácido araquidônico pela monoacilglicerol lipase (MAGL) e a hidrolase de amidas de ácidos graxos (fatty acid amide hydrolase, FAAH), terminando assim a sinalização endocanabinoide e produzindo o substrato para produção de leucotrienos e prostaglandinas. Logo, observa-se que estes endocanabinóides estão ligados a uma complexa rede pró- e anti-nociceptiva de lipídeos bioativos, podendo ser importantes agentes analgésicos produzidos em processos inflamatórios com um alto potencial terapêutico na dor neuropática. Neste campo, esforços crescentes têm sido dirigidos para a obtenção de inibidores do metabolismo destes endocanabinóides no sítio neuroinflamatório. Os inibidores da FAAH, por exemplo, são candidatos promissores, bem como os inibidores da MAGL. Entretanto, os efeitos canabimiméticos destes inibidores, observados em modelos animais, pode limitar

o uso destes inibidores. A busca de novos inibidores do metabolismo de canabinoides levou ao recente trabalho publicado na *Nature Chemical Biology* por Duggan KC e col. (2011). Este trabalho traz pontos interessantes tanto do ponto de vista farmacológico quanto da biologia da COX-2. Os autores já haviam descrito que o ibuprofeno pode ser um potente inibidor não competitivo da oxigenação do 2-AG pela COX-2, mas são fracos inibidores competitivos da oxigenação do ácido araquidônico. Como a COX-2 é induzida nos sítios neuroinflamatórios, os autores tentaram identificar se anti-inflamatórios não-esteroidais seletivos ou não seletivos, poderiam prevenir o metabolismo da 2-AG e do AEA pela inibição COX-2. Em ensaios bioquímicos controlados, os autores identificaram que os inibidores fracos e irreversíveis da oxigenação do ácido araquidônico pela COX-2 apresentam potente inibição substrato-seletiva para a oxigenação dos endocanabinoides. Entre estes inibidores estão os enantiômeros (R) dos profenos (ácido arilpropionico) como o (R)-naproxeno, (R)-ibuprofeno e (R)-flurbiprofeno, os quais foram incapazes de inibir a oxigenação do ácido araquidônico pela COX-2. Neste trabalho ainda, através das análises das estruturas cristalizadas do complexo droga-COX-2 os autores puderam identificar como os R-profenos se ligam a esta cicloxigenase. O efeito dos R-profenos em inibir seletivamente a oxigenação da 2-AG e AEA foi observado também em culturas de gânglios da raiz dorsal estimuladas para produzir COX-2 e dissociados de qualquer efeito sobre a FAAH ou MAGL. Estes resultados expandem o leque de compostos capazes de inibir a oxigenação de endocanabinoides de forma seletiva podendo ser um novo mecanismo para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Kelsey C Duggan, Daniel J Hermanson, Joel Musee, Jeffery J Prusakiewicz, Jami L Scheib, Bruce D Carter, Surajit Banerjee, J A Oates & Lawrence J Marnett. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2. *Nature Chemical Biology* 2011, 7, 803-809.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/r-profenos-sao-inibidores-seletivos-da-oxigenacao-de-endocanabinoides-pela-cox-2 · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE