

Revisão comenta as novas terapias contra dor baseadas no antagonismo do Fator de Crescimento Neural (NGF)

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

A busca por fármacos contra a dor é contínua. Seu controle farmacológico pelas drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) e opioides tem eficácia e tolerabilidade limitadas, sobretudo em casos crônicos ou de tratamentos de longa duração. A Ciência procura, dia após dia, compreender as vias biológicas envolvidas na gênese da dor, de modo a determinar novos alvos para atuação de medicamentos, de preferência com atuação seletiva e poucos efeitos colaterais. Atualmente, estudos direcionados para o desenvolvimento farmacológico visam esclarecer o papel do fator de crescimento neuronal (nerve growth factor, NGF) na dor e nocicepção. Recentes trabalhos demonstram que o antagonismo seletivo deste fator em modelos experimentais de dor crônica e aguda resulta em controle efetivo da dor. O reconhecimento do NGF como fator com papel central nos mecanismos da dor em adultos o sugere como sendo um potencial alvo para a terapia farmacológica, o que certamente levará ao desenvolvimento de drogas seletivas, com ação direcionada. Entretanto, atualmente, apenas anticorpos para NGF e antagonistas de seus receptores estão disponíveis. O NGF é produzido por várias células e foi o primeiro fator neurotrófico a ser descoberto e purificado. Embora seja aparentemente fundamental para o desenvolvimento e sobrevivência de algumas populações de neurônios simpáticos e sensoriais durante uma parte do desenvolvimento do sistema nervoso, este fator também é um importante mediador da dor durante a vida adulta. O principal meio pelo qual o NGF

promove hiperalgesia e inflamação se inicia pela produção de citocinas inflamatórias (como a interleucina(IL)-1 β e o fator de necrose tumoral(TNF)- α) que, por sua vez, promovem a produção de NGF por diversas classes de células residentes do tecido afetado e suas vizinhanças. O NGF é capaz de ativar receptores TrkA (receptor para tirosina quinase) e receptores p75NTR (um receptor comum a todos os fatores neurotróficos) em diversos neurônios nociceptores (fibras do tipo A δ e C). Esta ativação de receptores aciona mudanças pós-translacionais em canais iônicos (como o receptor vaniloide TRPV1), aumentando a excitabilidade neuronal. Além disso, o tráfego de endossomos para o corpo celular mediado pelo NGF resulta em aumento de expressão de proteínas (substância P, neurotrofina 3 e 4, etc) que também aumentam a excitabilidade e facilitam a ativação de neurônios de segunda ordem no sistema nervoso central. O NGF é também capaz de induzir a liberação, por mastócitos, de diversos mediadores nociceptivos, como o próprio NGF, a bradicinina, prostanoides, histaminas e adenosina tri-fosfato. A terapêutica efetiva da dor por antagonistas específicos deve evitar a ativação de receptores TrkA pelo NGF. Isso pode ser realizado pela remoção de NGF livre, por impedimento da ligação do NGF ao seu receptor e pela prevenção da ativação de receptores TrkA. Existe atualmente, em fase de testes clínicos, um anticorpo monoclonal para NGF denominado RN624, capaz de tratar efetivamente a dor em modelo animal de artrite reumatoide com ED50 de aproximadamente 10 μ g/kg e com uma meia vida de alguns dias. Existe também uma proteína solúvel híbrida, a TrkA-IgG, que captura o NGF livre, é efetiva em modelos de nocicepção inflamatória em ratos. Recentemente foi apresentado um peptibody, resultado da fusão de um peptídeo ligante de NGF e um anticorpo de cadeias pesadas, capaz de reduzir a hipernocicepção térmica em modelos de dor neuropática em ratos. Dois fármacos que inibem a ligação do NGF com seus receptores, o ALE0540, que inibe a ligação com TrkA e p75NTR com afinidade na ordem dos 5 mM, e o PD90780, que inibe a ligação do NGF com o receptor p75NTR com uma afinidade de 3 mM, também estão sendo testados.

Os autores discutem essa nova tendência em desenvolver drogas com ação específica sobre o NGF e finalizam a revisão enfatizando a possibilidade de estabelecimento de estratégias terapêuticas com menores efeitos colaterais. Autores e procedência do estudo: Franz F. Hefti (1), Arnon Rosenthal (1), Patricia A. Walicke (1), Sean Wyatt (2), German Vergara (1), David L. Shelton (1) and Alun M. Davies (2) - (1) Rinat Neuroscience Corporation, 230 East Grand Avenue, South San Francisco, USA; (2) Cardiff School of Biosciences, University of Cardiff, Biomedical Sciences Building 3, Cardiff CF10 3US, UK. Referência: Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.27 No.2 February 2006.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/revisao-comenta-as-novas-terapias-contrad-dor-baseadas-no-antagonismo-do-fator-de-crescimento-neural-ngf · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.