

ZZ-204G, nova molécula antagonista do receptor de acetilcolina subunidade $\alpha 9\alpha 10$

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

Um novo e promissor alvo para o tratamento de dores crônicas parece ser o receptor nicotínico da Acetilcolina (ACh), o qual se encontra presente nas vias de sinalização da dor, que incluem as aferências primárias, interneurônios excitatórios e inibitórios da medula espinal e alguns núcleos cerebrais com projeções espinais. O receptor nicotínico apresenta-se como um canal iônico pentâmero formado por subunidades α e/ou β . Em diversos modelos de dor, a ativação dos receptores nicotínicos com a subunidade $\alpha 4\beta 2$ ou $\alpha 7$ estão associados com atividade analgésica. Entretanto, estes receptores encontram-se amplamente espalhados pelo sistema nervoso central (SNC), o que pode estar relacionado com os inúmeros efeitos colaterais dos agentes que atuam sobre estes receptores. Neste contexto, os antagonistas peptidérgicos de α -Conotoxina, que atuam como antagonistas seletivos dos receptores nicotínicos $\alpha 9\alpha 10$, tem demonstrado ações analgésicas. Assim, uma nova classe de drogas derivadas de sais de amônio quaternário tetrakis (aza-aromático) não peptídicos tem sido estudada. Entre eles encontra-se o composto análogo ZZ-204G que, de maneira semelhante, atua sobre os receptores nicotínicos $\alpha 9\alpha 10$. Os estudos de binding farmacológico mostraram uma alta seletividade do composto ZZ-204G para os receptores $\alpha 9\alpha 10$, produzindo uma IC₅₀ com valor baixo (0,51 nM), quando comparado aos demais subtipos de receptores nicotínicos ou até mesmo comparando-a aos receptores 5-HT₃, GABAA, GABAB, κ -opioide ou μ -opioide. Assim, também, os estudos eletrofisiológicos de atividade do canal iônico

demonstraram a atividade antagonista do composto ZZ-204G. Para a avaliação de dor inflamatória, dor neuropática e coordenação motora, foram realizados estudos em ratos Sprague-Dawley (90 dias), que receberam tratamento com o composto ZZ-204G em doses variadas de acordo com os testes prévios ou, então, foram tratados com salina (controle). No teste da formalina para avaliação de dor inflamatória, os animais que receberam o composto ZZ-204G nas doses de 3.6, 36 ou 360 µg/Kg i.p. apresentaram um comportamento de flinches atenuado, tanto na fase 1 como na fase 2 do teste. Já no modelo de constrição do nervo ciático seguido de teste de pressão na pata, os animais que receberam o tratamento com o composto ZZ-204G apresentaram aumento do limiar de vocalização, sugerindo um efeito anti-hiperalgésico. Tal efeito foi máximo nas doses de 360 e 3600 µg/Kg i.p.. Entretanto, no teste de tail flick, o composto ZZ-204G promoveu pouco efeito antinociceptivo. Por fim, ao ser avaliada a coordenação motora desses animais observou-se que apenas em doses extremamente elevadas, de 1800 e 3600 µg/Kg, ocorreu redução da coordenação motora. Entretanto, o efeito analgésico do composto foi evidenciado com doses consideravelmente menores. Em suma, o novo composto ZZ-204G parece ter ação antagonista seletiva sobre os receptores nicotínicos da ACh subunidade $\alpha 9\alpha 10$, evidenciando uma ação analgésica deste agente com potencial para o tratamento de dores crônicas e inflamatórias. Referência: Holtman Jr, Dwoskin LP, Dowell C et al. The novel small molecule $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor antagonist ZZ-204G is analgesic. European Journal of Pharmacology, 2011. (doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.053).

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/zz-204g-nova-molecula-antagonista-do-receptor-de-acetilcolina-subunidade-9-10 · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.