

---

**Neuropeptídeos: um possível alvo terapêutico****Rafael Poloni \***

A dor tem se mostrado uma área de estudo bastante extensa, com inúmeras ramificações. Uma destas ramificações pode ser atribuída ao estudo dos neuropeptídeos envolvidos no sistema nociceptivo como, por exemplo, a substância P (SP), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o neuropeptídeo FF (NPFF), o neuropeptídeo Y, a neurocinina A, o fator neurotrófico derivado do cérebro, dentre outros. Estes são classificados como cadeias de dois ou mais aminoácidos ligados por pontes peptídicas, diferenciando-os de outras proteínas apenas pelo cumprimento da cadeia primária de aminoácidos.

O CGRP é composto por 37 aminoácidos, foi primeiramente identificado em ratos na década de 80, e, posteriormente, percebeu-se que o mesmo estava amplamente distribuído em fibras nervosas e em seus receptores, encontrados em todo corpo. Além dos seus efeitos no sistema nervoso periférico, o CGRP modula o sistema motor, sensorial e integrativo, podendo modular, por exemplo, a percepção da dor, potenciando os efeitos excitatórios provocados pela liberação de SP ou aminoácidos excitatórios na fibra aferente primária. Ainda, o CGRP pode, também, agir como fator neurotrófico, haja vista que ele pode estimular síntese de receptores, como os de receptores de acetilcolina. Não obstante, o CGRP, a SP e a neurocinina A parecem estar intimamente relacionados com a enxaqueca, já que são encontrados em grande quantidade em nervos sensoriais trigeminais que inervam vasos sanguíneos intracranianos.

Entretanto, apenas os níveis plasmáticos do CGRP encontram-se elevados na veia jugular externa durante episódios de enxaqueca. O ataque de enxaqueca é caracterizado por uma dor de cabeça severa e debilitante e pode ser associada a náuseas, vômito, fotofobia e fonofobia. Apesar dos mecanismos exatos causadores da enxaqueca permanecerem desconhecidos, a patofisiologia deste mal parece estar baseada no sistema trigeminovascular, associado à dor de cabeça. O CGRP é considerado um marcador biológico de ativação do sistema trigeminovascular.

O CGRP se co-localiza no sistema nervoso central com a SP em processos dolorosos da osteoartrite (OA). A liberação destes neuropeptídeos no espaço sináptico é devido ao prévio influxo de íons cálcio nos terminais pré-sinápticos das fibras sensoriais. Com isso, o aumento desses neuropeptídeos parece contribuir para a sensibilização dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal, facilitando a transmissão nociceptiva ou regulando o "output" de neurônios pós-sinápticos. Adicionalmente, estes neuropeptídeos também são encontrados com expressão aumentada na medula espinhal em modelos animais tanto de dor inflamatória nas articulações quanto dor neuropática. Por isso, estes neuropeptídeos são foco de muitos grupos de pesquisa que visam entender a inibição da ação e/ou liberação dos mesmos para uma possível estratégia terapêutica de analgesia.

A administração intratecal de anticorpos neutralizantes do fator neurotrófico derivado do cérebro foi capaz de atenuar a hipersensibilidade do pâncreas em modelo de pancreatite aguda em ratos. Além disso, o bloqueio da indução pelo fator de crescimento do nervo dos efeitos estimulantes e sensibilizadores da SP e CGRP na medula espinal resulta em intensa analgesia. Estes conhecimentos reforçam a possível estratégia terapêutica de analgesia.

A SP pertence à família das taquicininas e regula inúmeras funções biológicas e patológicas através da interação da sua porção C-terminal com seu receptor altamente específico, a neuroquinina-1 (NK-1R). Este neuropeptídeo se encontra amplamente distribuído nos sistemas nervoso central e periférico e parece ser liberado após potenciais de ação, principalmente os de alta frequência. A SP regula diversas funções biológicas no sistema nervoso central, tais como o comportamento emocional, o estresse, a

depressão, a êmese, a enxaqueca, o vício no álcool, a neurodegeneração e a ansiedade. Além disso, a SP também parece estar intimamente ligada à dor, inflamação, hepatotoxicidade e proliferação viral, e ainda tem um importante papel no câncer, pois participa nos processos de angiogênese, proliferação celular e migração das células oncogênicas e de metástase.

A administração intratecal de SP desencadeia comportamentos nociceptivos em roedores, os quais são inibidos por opióides. Juntamente com o CGRP, a SP está intimamente relacionada à amplificação dos sinais que chegam à medula espinal, ou seja, participa na sensibilização central em processos patológicos.

Visto que a SP está envolvida nestes diversos processos fisiológicos e patológicos, antagonistas dos seus receptores, parece ser um alvo terapêutico bastante interessante. Antagonistas específicos do NK-1R parecem desencadear efeito ansiolítico, antidepressivo, antiemético, anti-enxaqueca, reduz o alcoolismo e parece ser também neuroprotetor. Não obstante, estes antagonistas agem como analgésicos e anti-inflamatórios. Em relação ao câncer, estes parecem induzir à morte celular por apoptose e inibir a migração celular.

No que tange o neuropeptídeo FF (NPFF), ele foi isolado primeiramente de cérebro bovino, em 1985. O NPFF possui dois precursores (pró-NPFFA e pró-NPFFB), ambos acoplados à proteína G. Desde seu isolamento, ele foi caracterizado como peptídeo anti-opiídeo, mas em estudos mais recentes foi identificada atividade farmacológica semelhante aos opióides. Além disso, o NPFF parece estar envolvido na modulação da dor, do sistema gastrointestinal e hormonal, da tolerância e abstinência aos opióides e ação cardiovascular.

O NPFF não é o único neuropeptídeo que tem efeitos controversos no sistema nociceptivo, segundo sugestões da literatura. O neuropeptídeo Y (NPY) também entra nesta discussão. Ele é um peptídeo de 36 aminoácidos que age em receptores Y acoplados à proteína G e é considerado o neuropeptídeo mais abundante no cérebro de mamíferos. O NPY possui diversas atribuições fisiológicas e patológicas, tais como regulação do apetite, memória e convulsão.

Os receptores Y1 e Y2 de NPY parecem ser os únicos (dentre os cinco receptores de NPY clonados em camundongos) expressos em gânglios da raiz dorsal (GRD) e no corno dorsal da medula espinal de camundongos adultos. Segundo estudos, este neuropeptídeo tem função importante na modulação da dor, visto que tem sua expressão aumentada após situações experimentais de inflamação ou injúria de nervo. A produção de NPY parece se intensificar em neurônios mielinizados do GRD após injúria de nervo.

Por outro lado, quando há administração intratecal de NPY exógeno, a hipersensibilidade a estímulos táteis e térmicos evocada em modelos animais de dor crônica (por exemplo, o modelo de dor neuropática denominado *spared nerve injury* – SNI) parece diminuir significativamente. Quando há microinjeção de NPY dentro da medula ventral rostral, um sítio importante no controle inibitório descendente da dor, há redução da alodinia e hiperalgesia evocadas por SNI. Ainda, quando antagonistas dos receptores Y1 e Y2 são aplicados em animais com dor neuropática, esta dor parece ser reduzida.

Frente a estes e outros estudos, um grupo de pesquisadores de universidades americanas desenvolveram um trabalho que utiliza ferramentas farmacológicas e também genéticas para verificar o papel do NPY endógeno na dor crônica. As ferramentas genéticas utilizadas foram animais deficientes em NPY (NPY<sup>-/-</sup>) e também animais com deficiência condicional de NPY (NPY<sup>tet/tet</sup>). Os animais NPY<sup>tet/tet</sup> são camundongos transgênicos que contêm um cassete regulado por doxiciclina (Dox) no locus do NPY. Portanto, a Dox, quando administrada juntamente com água, provoca um decréscimo acentuado nos níveis de NPY no cérebro destes animais adultos (devido ao gosto amargo da Dox, pequena quantidade de açúcar - que não influenciou nos resultados - foi adicionada à água).

Dados anteriores mostraram que os animais deficientes em NPY tinham uma alta incidência de autotomia. Entretanto, nesse estudo, quando os animais NPY<sup>-/-</sup> foram comparados com animais selvagens (*Wild type* – WT), não houve diferenças entre estes na sensibilidade a estímulos hipernociceptivos, tais como SNI, Adjuvante Completo de Freud (CFA), formalina ou carragenina. Os autores sugerem que estes resultados caracterizam que a modulação da dor supostamente exercida pelo NPY pode ter sido substituída por alguma outra via inibitória da dor não dependente deste neuropeptídeo.

Entretanto, quando os animais NPY<sup>tet/tet</sup> submetidos à cirurgia SNI são tratados com doxiciclina (portanto há diminuição dos níveis de NPY), há aumento na sensibilidade ao frio (Fig. 1<sup>a</sup>) e ao estímulo tátil (Fig. 1b). Esse aumento é abolido quando o tratamento com doxiciclina é descontinuado, demonstrando que a sinalização envolvendo NPY exerce um controle inibitório tônico da alodinia e expressão gênica induzidos pela injúria do nervo.

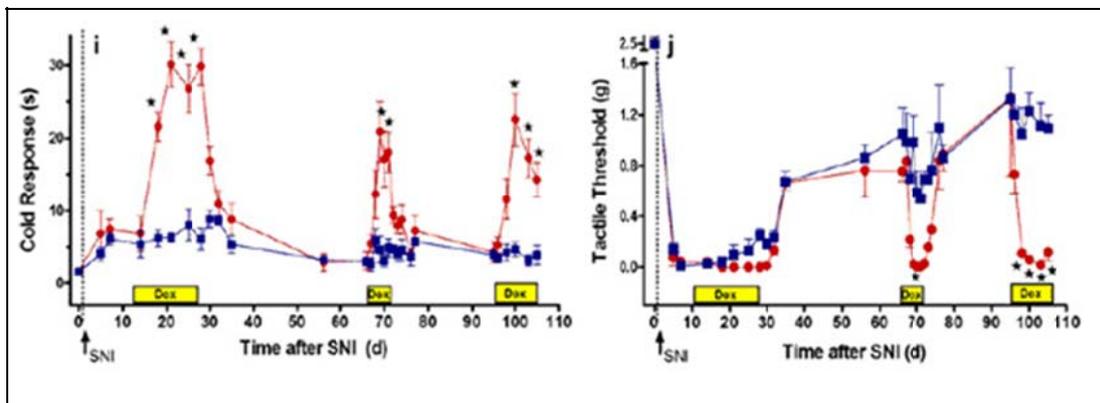


Fig. 1. Doxiciclina potencia sinais comportamentais de dor neuropática. A doxiciclina, mesmo quando administrada após a SNI, desencadeia aumento da sensibilidade ao frio (a) e ao estímulo mecânico (b) nos animais NPY<sup>tet/tet</sup> de maneira reversível e tônica (n = 3-4 animais por grupo). Figura adaptada de Solway B. et al. PNAS Vol. 108. nº 17. 2011.

O NPY também parece exercer papel pró-nociceptivo, pois há estudo que demonstra que a microinjeção de antagonista de receptor Y1 (BIBO3304) dentro do núcleo gracilis reverteu a alodinia mecânica associada à ligação dos nervos espinais lombar 5 e 6 (L5 e L6). Mediante estes resultados, a literatura concorda que a ação do NPY dependerá do local onde é injetado e/ou irá agir.

Além disso, o NPY parece proteger os neurônios estriatais contra a morte celular induzida por metanfetamina *in vivo*. Além disso, os fragmentos C-terminais deste neuropeptídeo parecem proteger os neurônios do potencial neurotóxico do β-amilóide, fato este que o torna alvo de interesse potencial para tratamento da doença de Alzheimer. Os interesses farmacológicos envolvendo o NPY não param por aí. A expressão do mesmo parece mudar em algumas condições patológicas importantes, por exemplo, na doença de Parkinson. Os pacientes acometidos por este mal, quando comparados com pacientes saudáveis, demonstraram significativo aumento na expressão do RNAm de NPY nos interneurônios do nucleus accumbens e do núcleo caudado. De maneira complementar, em modelos animais de Parkinson, foi demonstrado que o prejuízo à via dopaminérgica nigroestriatal parece desencadear um acentuado aumento no número de células do striatum que expressam NPY.

Face ao exposto, verifica-se a importância biológica dos neuropeptídeos, cujo entendimento maior ainda necessita de mais estudos, já que estes parecem modular

---

diversos processos, tanto fisiológicos quanto patológicos. Assim, novos alvos terapêuticos poderão ser considerados e talvez desenvolvidos.

## Referências

- Ferland CE, Pailleux F, Vachon P, Beaudry F. *Determination of specific neuropeptides modulation time course in a rat model of osteoarthritis pain by liquid chromatography ion trap mass spectrometry*. *Neuropeptides*. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]
- Elhabazi K, Trigo J, Mollereau C, Moulédous L, Zajac JM, Bihel F, Schmitt M, Bourguignon J, Meziane H, Petit-Demoulière B, Bockel F, Maldonado R, Simonin F. *Involvement of neuropeptide FF receptors in neuroadaptive responses to acute and chronic opiate treatments*. *Br J Pharmacol*. 2011 Jun 30. [Epub ahead of print]
- Liu L, Shenoy M, Pasricha PJ. *Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor*. *JOP*. 2011 12(4):389-94.
- Mickael Decressaca, Stéphanie Painb, Pierre-Yves Chabeautia, Laura Frangeula, Nathalie Thirieta, Herbert Herzogc, Jackie Vergoted, Sylvie Chalond, Mohamed Jabera, Afsaneh Gaillarda. *Neuroprotection by neuropeptide Y in cell and animal models of Parkinson's disease*. Copyright © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. PMID: 21816512
- Fang Q, Han ZL, Li N, Wang ZL, He N, Wang R. *Effects of neuropeptide FF system on CB(1) and CB(2) receptors mediated antinociception in mice*. *Neuropharmacology*. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]
- Villalón CM, Olesen J. *The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs*. *Pharmacol Ther*. 2009 124(3):309-23.
- Arulmani U, Maassenvandenbrink A, Villalón CM, Saxena PR. *Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology*. *Eur J Pharmacol*. 2004 500(1-3):315-30.

---

\* Farmacêutico Industrial, Doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP