

9. Seletividade funcional / Agonismo tendencioso

Aproveitando a publicação de duas revisões sobre o tema, publicadas por dois dos nossos colegas da SBFTE (Costa-Neto e cols., 2016; Pupo e cols., 2016), achamos oportuno de rever o conceito de seletividade funcional (*agonismo tendencioso*).

O fenômeno de ativação seletiva de determinadas vias de sinalização celular por diferentes agonistas atuando no mesmo receptor tem sido nomeado de diferentes formas sendo o termo “seletividade funcional”, primeiramente proposto pelo grupo do Dr. Richard Mailman em 1994, o mais comumente usado (Kenakin & Miller, 2010). Em um artigo conceitual, e consensual, publicado em 2007, vários pesquisadores de ponta propuseram que ligantes induzem conformações diferentes do receptor, únicas e específicas do ligante, que frequentemente podem resultar em ativação diferencial das vias de transdução de sinal associadas a este receptor (Urban e cols., 2007). Para receptores 7TM (GPCRs), o acoplamento pode se fazer não somente com proteínas G (via canônica) como também com outras proteínas citosólicas, entre as quais as arrestinas são as mais bem descritas.

Nota sobre terminologia: O termo “functional selectivity” (seletividade funcional) teria a vantagem de ser descritivo e neutro do ponto de vista mecânico (Urban e cols., 2007). Por outro lado, o termo “biased agonism” (agonismo tendencioso) poderia ser criticado pelo fato da palavra “bias” (viés) ter conotação pejorativa, como quando usada para indicar um viés experimental ou estatístico, por exemplo, (ou uma preferência da minha parte?).

Este novo conceito está provocando um tsunami na Farmacologia clássica, gerando novos desafios, como demonstrado a seguir:

- Desafio 1 (e desconforto): a Seletividade funcional nós obriga a rever o conceito de eficácia intrínseca e a nomenclatura dos fármacos. De fato, classicamente (Furchgott, 1966 *apud* Kenakin, 2013), a eficácia intrínseca é uma medida do estímulo produzido pela ocupação de um receptor sendo um parâmetro independente do sistema, ou seja, constante para um ligante num determinado receptor, independentemente onde este receptor é expresso. Assim, agonistas são definidos classicamente como substâncias capazes de ativar receptores enquanto antagonistas não tem efeito próprio a

não ser o de bloquear a ativação de receptores mediada por agonista. Agora, sabemos que determinados ligantes de um receptor podem ser antagonistas de uma determinada via de sinalização e ao mesmo tempo agonistas de outra via relacionada a este mesmo receptor. Um exemplo já clássico deste tipo de fármacos (com cara de *Janus*) é o propranolol e o carvedilol que bloqueiam a elevação dos níveis de AMPc mediada por ativação do receptor β_2 adrenérgico, mas ao mesmo tempo ativam a via da ERK, via β -arrestina (Kenakin & Miller, 2010).

- Desafio 2 (e oportunidade): a possibilidade de desenhar ligantes com seletividade para uma determinada via de sinalização pode nós levar a descoberta de fármacos realmente inovadores pela possibilidade de separar efeitos benéficos de efeitos adversos originalmente considerados intrinsecamente ligados por depender da ativação ou inibição do mesmo receptor. As possibilidades são tais, que já foi criada, em 2007, uma empresa (Trevena®) focada exclusivamente na descoberta e desenvolvimento de ligantes com seletividade funcional para receptores acoplados a proteína G. A oliceridina (TRV130) é um novo ligante “tendencioso” do receptor μ -opióide que ativa a sinalização via proteína G_i (responsável pelo controle da dor) com pouco recrutamento da β -arrestina (responsável pelos efeitos adversos gastrintestinais e respiratórios) (Kingwell, 2015) e que terminou com sucesso um estudo clínico de fase IIB, em maio de 2016.

Como conclusão, podemos considerar que este novo paradigma já esta afetando a forma como a Farmacologia deve ser pensada, ensinada e aplicada ao processo de descoberto de novos fármacos.

Referências

Costa-Neto CM, Parreiras-e-Silva LT, Bouvier M. A pluridimensional view of biased agonism. *Mol. Pharmacol.* 90: 587-595, 2016 .

Kenakin T. New concepts in pharmacological efficacy at 7TM receptors: IUPHAR review 2. *Br. J. Pharmacol.* 168: 554-575, 2013.

Kenakin T, Miller LJ. Seven transmembrane receptors as shapeshifting proteins: the impact of allosteric modulation and functional selectivity on new drug discovery. *Pharmacol. Rev.* 62: 265-304, 2010.

Kingwell K. Pioneering biased ligand offers efficacy with reduced on-target toxicity. *Nat. Rev. Drug Discov.* 14: 809-810, 2015.

Pupo AS, Duarte DA, Lima V, Teixeira LB, Parreiras-E-Silva LT, Costa-Neto CM. Recent updates on GPCR biased agonism. *Pharmacol. Res.* 112: 49-57, 2016.

Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, Nichols DE, Kobilka B, Weinstein H, Javitch JA, Roth BL, Christopoulos A, Sexton PM, Miller KJ, Spedding M, Mailman RB. Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 320: 1-13, 2007.