

19. "Decoy receptor" / Receptor decoy (receptor isca)

*François Noël, outubro 2020
(revisado pelo Dr. Marco Aurélio Martins, IOC-FIOCRUZ)*

Mais uma vez, a atual pandemia da COVID-19 nos estimulou a discutir um importante conceito de Farmacologia, em função de dois artigos publicados recentemente. De fato, dois grupos mostraram que era possível construir enzimas recombinantes da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) solúvel humana, capazes de bloquear significativamente os estágios iniciais da infecção por SARS-CoV-2 *in vitro* (Chan e cols., 2020; Monteil e cols., 2020). A ideia de fixar o SARS-CoV-2 a um receptor solúvel de alta afinidade, modificado por bioengenharia, para evitar que ele se ligue ao seu receptor fisiológico na membrana da célula alvo nos remete à estratégia dos "*decoy receptors*", como conhecidos no campo da imunofarmacologia.

O receptor "decoy" poderia ser denominado no português de "receptor isca" já que ele sequestra o ligante, bloqueando sua associação ao receptor funcional (Mantovani e cols., 2001). Esta denominação foi proposta pela primeira vez por Coletta e cols. (1993) para caracterizar a proteína solúvel IL-1R II na sua capacidade de ligar-se às interleucinas 1 α e 1 β , impedindo assim que estas pudessem ativar o receptor funcional IL1RI, inibindo assim a resposta inflamatória que estas interleucinas desencadeiam normalmente.

Portanto, essa estratégia terapêutica de inativação de fatores de crescimento e citocinas surgiu a partir de evidências do papel fisiológico modulador de receptores solúveis (Heaney & Golde, 1998). De fato, muitos receptores possuem formas solúveis que são liberadas no espaço extracelular, fenômeno fisiológico particularmente comum entre membros das superfamílias do receptor da hematopoietina e do fator de necrose tumoral (TNF). Os receptores solúveis exercem papel central na homeostasia, embora em alguns casos possam também contribuir para o processo patológico (Heaney & Golde, 1998).

No final dos anos 90, os receptores solúveis foram introduzidos na clínica como nova terapia, com a vantagem teórica sobre os anticorpos (anticitocinas) de serem altamente específicos, ligarem-se aos seus alvos com alta afinidade e serem menos propensos a ativar a resposta imune (Heaney & Golde, 1998).

Como exemplo de sucesso desses receptores decoy, podemos citar o etanercept, uma proteína de fusão entre dois receptores de TNF humanos solúveis, de ocorrência natural, ligados a porção terminal de um anticorpo IgG1. Esta proteína foi desenvolvida por pesquisadores da Universidade do Texas, USA e a patente (<http://europepmc.org/article/PAT/US5447851>) repassada para a empresa de biotecnologia Immunex. Funcionalmente, o etanercept reduz os efeitos do TNF (citocina solúvel associada a doenças autoimunes, capaz de induzir resposta inflamatória em muitos órgãos), atuando como um "inibidor de TNF". O uso do etanercept (ENBREL®) para tratamento da artrite reumatoide foi aprovado pelo FDA

em 1998. Este uso baseou-se nos resultados de um [estudo clínico controlado e randomizado](#) (ECCR), publicado em 1997 por Moreland e cols.

Para finalizar, vale ressaltar que o receptor decoy é um biofármaco, ou seja, um fármaco produzido por meio de processos biológicos envolvendo tecnologia de DNA recombinante. De forma geral, os biofármacos são classificados segundo três tipos:

1. Substâncias que são quase idênticas às proteínas-chaves de sinalização do próprio organismo, como insulina, hormônio de crescimento e eritropoietina;
2. Anticorpos monoclonais, "projetados sob medida" usando a tecnologia de hibridoma, por exemplo;
3. Proteínas de fusão, geralmente baseadas em um receptor de ocorrência natural ligado à estrutura de uma imunoglobulina, como no caso de alguns receptores decoy.

Referências

Ashkenazi A. & Dixit V.M. Apoptosis control by death and decoy receptors. *Curr. Opin Cell Biol.* 11(2):255-260, 1999.

[https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(99\)80034-9](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(99)80034-9)

Chan K.K., Dorosky D., Sharma P., Abbasi S.A., Dye J.M., Kranz D.M. e cols. Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2. *Science* 2020 Aug 4;eabc0870. <https://doi.org/10.1126/science.abc0870>

Heaney M.L. & Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.* 64:135-146, 1998. <https://doi.org/10.1002/jlb.64.2.135>

Mantovani A., Locati M., Vecchi A., Sozzani S., Allavena P. Decoy receptors: a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. *Trends Immunology* 22 (6):328-336, 2001. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(01\)01941-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(01)01941-X)

Monteil V., Kwon H., Prado P., Hagelkrüys A., Wimmer R.A., Stahl M. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 181(4):905-913.e7, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>

Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H., Tindall, E. A., Fleischmann, R. M., Weaver, A. L. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.* 337:141-147, 1997. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707173370301>