

REPOSICIONAMENTO DE DROGAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DE INTERESSE CLÍNICO: FOCO NA DOENÇA DO ENXERTO - VERSUS - HOSPEDEIRO

Vanessa Pinho¹

O desenvolvimento de novas drogas para o tratamento de doenças é um grande desafio científico e clínico. Novas drogas necessitam de análises experimentais pré-clínicas e clínicas antes de tornarem-se medicamentos com alta eficácia e baixo efeito adverso. Esse processo é bastante demorado e apresenta um alto custo. Dessa forma, um grande interesse na proposta de reposicionamento de drogas tem surgido na investigação científica básica. O reposicionamento de drogas baseia-se no uso de drogas que são tradicionalmente utilizadas para tratamento de doenças e comercialmente disponíveis para uso clínico, em outras doenças não necessariamente relacionadas¹. Essa proposta pode acelerar o processo de desenvolvimento de terapêuticas, principalmente de doenças raras ou de difícil tratamento. Neste contexto, abordou-se, como exemplo, o uso de zileuton para o tratamento da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma terapia padrão utilizada no tratamento de doenças hematológicas e não hematológicas, imunodeficiências e tumores sólidos. O sucesso dessa terapia é comprometido pela resposta imunológica desencadeada após o transplante dessas células, a qual causa uma resposta inflamatória sistêmica e grave conhecida como Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) ou comumente citada na literatura científica internacional como Graf-versus-Host Disease ou GVHD. Essa doença é clinicamente relevante em todo o mundo e apresenta limitação quanto ao seu diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente afetado. O desenvolvimento da doença está associado à idade, ao sexo, ao regime de condicionamento pré-transplante, às diferenças entre antígenos de histocompatibilidade principal, denominado HLA em humanos, à fonte de células doadas, entre outros fatores. Os pacientes afetados desenvolvem uma resposta inflamatória sistêmica com perda da integridade histo-fisiológica de órgãos alvo da doença, tais como fígado, intestino, pulmão e órgãos linfoides². Além disso, a GVHD é responsável por 10-40% da mortalidade e por alta morbidade em pacientes transplantados.

Em relação à terapêutica, o uso de corticoides é o tratamento padrão de primeira escolha para a GVHD. Essas drogas não garantem melhora do paciente e são imunossupressoras. Pacientes refratários ao uso dos corticoides podem receber tratamentos baseados em diferentes estratégias farmacológicas cujos benefícios não são garantidos^{3,4}.

O medicamento oral zileuton, aprovada pelo Food and Drug Administration nos Estados Unidos, é utilizado para o tratamento de doenças respiratórias tais como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica e não apresenta característica imunossupressora⁵. Ele é um inibidor da enzima 5-lipoxigenase (5-LO), um importante catalisador da produção do mediador pro-inflamatório leucotrieno B4 (LTB4). Muitos trabalhos científicos têm mostrado o papel do LTB4 na patogênese de diferentes tipos de doenças inflamatórias. Recentemente, foi mostrado que essa molécula coordena as reações inflamatórias associadas ao GVHD induzida experimentalmente em camundongos e que animais que receberam transplante de células de medula óssea deficiente na enzima 5-LO apresentaram proteção da doença⁶. Os animais tratados com zileuton apresentaram maior sobrevida, menor sinais clínicos da doença, menor resposta inflamatória e proteção das lesões no fígado e no intestino. Além disso, os animais tratados mantiveram o “efeito enxerto versus tumor”, resposta desejável que favorece a eliminação das células tumorais remanescentes. Além da GVHD, outras doenças de difícil tratamento estão sendo estudadas motivando o emprego de zileuton em diferentes tipos de doenças inflamatórias associadas à produção de LTB4. Esses estudos de reposicionamento de drogas propõem explorar “drogas velhas” para novos usos, proporcionando um aumento significativo no arsenal farmacológico para o tratamento de diversas doenças.

¹Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Drogas, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Autor correspondente: Vanessa Pinho, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil. Phone: +55 3134092996. E-mail: vpinho@icb.ufmg.br.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discov Today* [Internet]. 2019 Jun 22 [cited 2019 Aug 6]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644618302599?via%3Dihub>
2. Ferrara JLM. Cellular and molecular mechanisms of graft-versus-host disease. *Transfus Sci*. 1994;15(3):197–206.
3. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2012;12(6):443–58.
4. Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2013;4(6):366–78.
5. Sinha S, Doble M, Manju SL. 5-Lipoxygenase as a drug target: A review on trends in inhibitors structural design, SAR and mechanism based approach. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2019;27(17):3745–59.
6. Rezende BM, Athayde RM, Gonçalves WA, Resende CB, Teles P, Bernardes DT, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase alleviates graft-versus-host disease. 2017;3399–415.