

GRC 6211, um novo antagonista oral do TRPV1, reduz a actividade reflexogénica da bexiga num modelo de cistite crónica no Rato

António Avelino¹, Ana Charrua¹, Célia Cruz¹, Francisco Cruz^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina do Porto/IBMC

² Serviço de Urologia do Hospital de S. João, Porto

Introdução: O canal iónico não selectivo TRPV1 é expresso em neurónios sensitivos e células uroteliais da bexiga de mamíferos, incluindo a do Homem. O papel fundamental deste receptor na génese de alterações da actividade da bexiga foi recentemente descrito. Em doentes com cistite intersticial a expressão do receptor está aumentada em neurónios sensitivos, e em Ratinhos knock out (KO) para o TRPV1 a inflamação crónica da bexiga não é acompanhada por aumento da actividade reflexogénica. A inactivação do receptor com fins terapêuticos tem sido efectuada através da utilização de agonistas, aplicados topicamente. Contudo, a recente síntese de antagonistas do TRPV1 criou novas possibilidades de inactivar o receptor. No presente trabalho avaliou-se a acção do GRC6211, um novo antagonista oral, na actividade reflexa da bexiga de ratos com cistite crónica.

Material e Métodos: Utilizaram-se Ratos fêmeas e Ratinhos KO. O GRC 6211 foi sintetizado pela Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Índia.

Após anestesia, um cateter foi colocado no duodeno, e veículo ou 0.001, 0.01, 0.1 e 1 mg/kg de GRC 6211 foi administrado. Três horas depois, efectuaram-se estudos cistomanométricos. Em ratinhos TRPV1 KO e controlo (WT) 1 mg/kg de GRC6211 foi administrado do mes-

mo modo, seguido de cistometria. Após registo, as bexigas foram fixadas e imunorreativas contra o TRPV1.

A cistite crónica foi induzida em Ratos através da administração intravesical de lipopolissacarídeos (LPS) de E. Coli. No dia seguinte os animais foram avaliados por cistometria após administração de veículo ou de 0.1 mg/kg GRC 6211.

Resultados: Ratos intactos tratados com veículo apresentaram 0.73 ± 0.15 contracções/minuto durante a infusão de soro. Animais tratados com 0.001, 0.01, 0.1 mg/kg de GRC6211 apresentaram valores semelhantes (0.80 ± 0.16 , 0.81 ± 0.19 e 0.88 ± 0.14 contracções/minuto, respectivamente). A dose de 1 mg/kg causou arreflexia vesical em ratos e ratinhos WT, mas não em KOs. A presença de TRPV1 foi detectada em todos os animais, com excepção de KOs.

Em ratos inflamados com LPS e tratados com veículo, a frequência urinária foi de 1.37 ± 0.38 /minuto. Este valor desceu para 0.57 ± 0.12 ($p < 0.05$) em animais tratados com 0.1 mg/kg de GRC 6211.

Conclusão: O GRC 6211 em doses entre 0.01-0.1 mg/kg é um antagonista potente do TRPV1, com boa absorção intestinal e capaz de inibir a hiperactividade vesical causada por inflamação crónica.