AnaBios

通过选择性NaV1.8抑制剂在非阿片类疼痛管理方面的进展

白皮书

本白皮书旨在探讨选择性NaV1.8钠通道抑制剂作为非阿片类疼痛管理方法的药理学发展。这个白皮书详细阐述了电压门控钠通道NaV1.8抑制的分子机制，重点介绍了suzetrigine (VX-548) 和 LTGO-33 等化合物。通过选择性通道阻滞作用于外周疼痛感知神经元，这些化合物展示了一种调节疼痛信号传递的新机制。

www.anabios.com

引言

中度至重度急性疼痛的治疗长期以来一直依赖阿片类镇痛药，但这些药物存在显著风险，包括成瘾和依赖。对安全有效的非阿片类替代品存在巨大的未满足需求。

最近的科学进展表明，电压门控钠通道1.8 (NaV1.8) 是一个经过基因和药理学验证的疼痛缓解靶点，因为它选择性地表达在外周疼痛感知神经元中。

本白皮书将讨论FDA最近批准的一种新型中度至重度急性疼痛非阿片类疗法，深入探讨选择性NaV1.8抑制剂（如suzetrigine (VX-548) 和 LTGO-33）的药理学和作用机制，并强调人背根神经节 (DRG) 在其开发和评估中的关键作用，突出它们在疼痛管理方面的潜力。

FDA批准新型非阿片类疗法

2025年1月30日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了一种用于治疗中度至重度急性疼痛的新型非阿片类疗法[1]。这标志着这类新型非阿片类止痛药中的首个获批药物，强调了该机构致力于支持疼痛管理新方法的决心。这项批准是解决传统阿片类疗法局限性和风险的关键一步。

FDA长期以来一直支持非阿片类疼痛治疗的开发，作为其过量预防框架的一部分。

NaV1.8 在疼痛信号传导中的作用

电压门控钠通道通过产生动作电位来启动和传递疼痛信号。哺乳动物有九种Nav亚型（Nav1.1-Nav1.9），每种在不同组织中都有独特的作用。

Nav1.8 特异性表达于外周伤害性感受器（疼痛感知神经元），并已被基因和药理学证实是治疗疼痛的有效靶点。选择性抑制 Nav1.8 是必要的，以降低脱靶效应或与可能对心脏安全构成风险的密切相关异构体结合的风险。遗传学验证来自于SCN10A基因中编码Nav1.8的罕见功能获得性突变，这些突变与各种疼痛表型相关。

Nav1.8 的药理学阻断已在临床前模型中显示出疼痛缓解作用，最重要的是，在针对各种疼痛形式的几项2期临床试验研究中也显示出疗效。

[1] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-non-opioid-treatment-moderate-severe-acute-pain

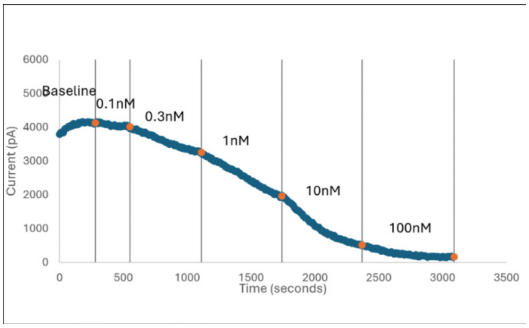
人DRG在疼痛药物开发中的关键作用

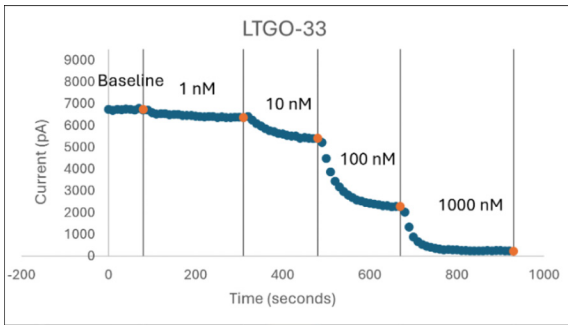
原代人DRG神经元对于验证疼痛靶点和评估新型镇痛药的功效至关重要。这些神经元位于周围神经系统，负责检测和将感觉信息（包括疼痛信号）传递到中枢神经系统。

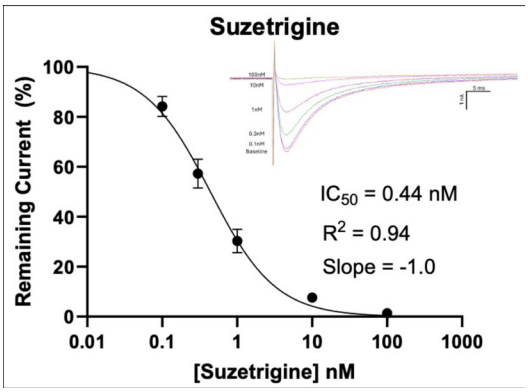
由于Nav1.8是基于遗传学和药理学研究的已验证的人类疼痛靶点，因此在人DRG神经元上测试抑制剂比动物模型更能直接评估其潜在的临床疗效，因为动物模型可能表现出物种特异性的药物敏感性差异。传统的啮齿动物行为疼痛模型在预测临床疗效方面取得了有限的成功。原代人DRG神经元可以通过合法同意从已故器官捐献者体内分离。

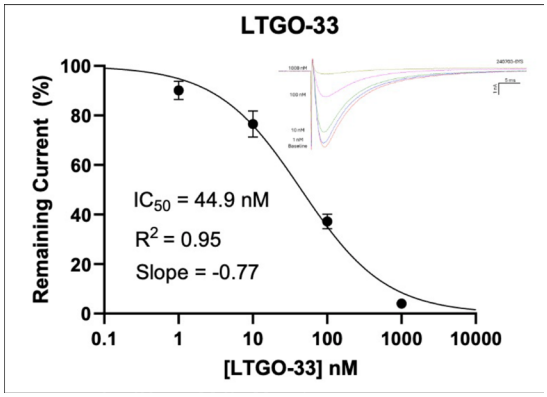
该过程包括神经节的酶消化和机械解离，然后将分离的神经元在专用培养基中培养。这些培养的神经元可用于各种体外实验，包括电生理记录。

图 1



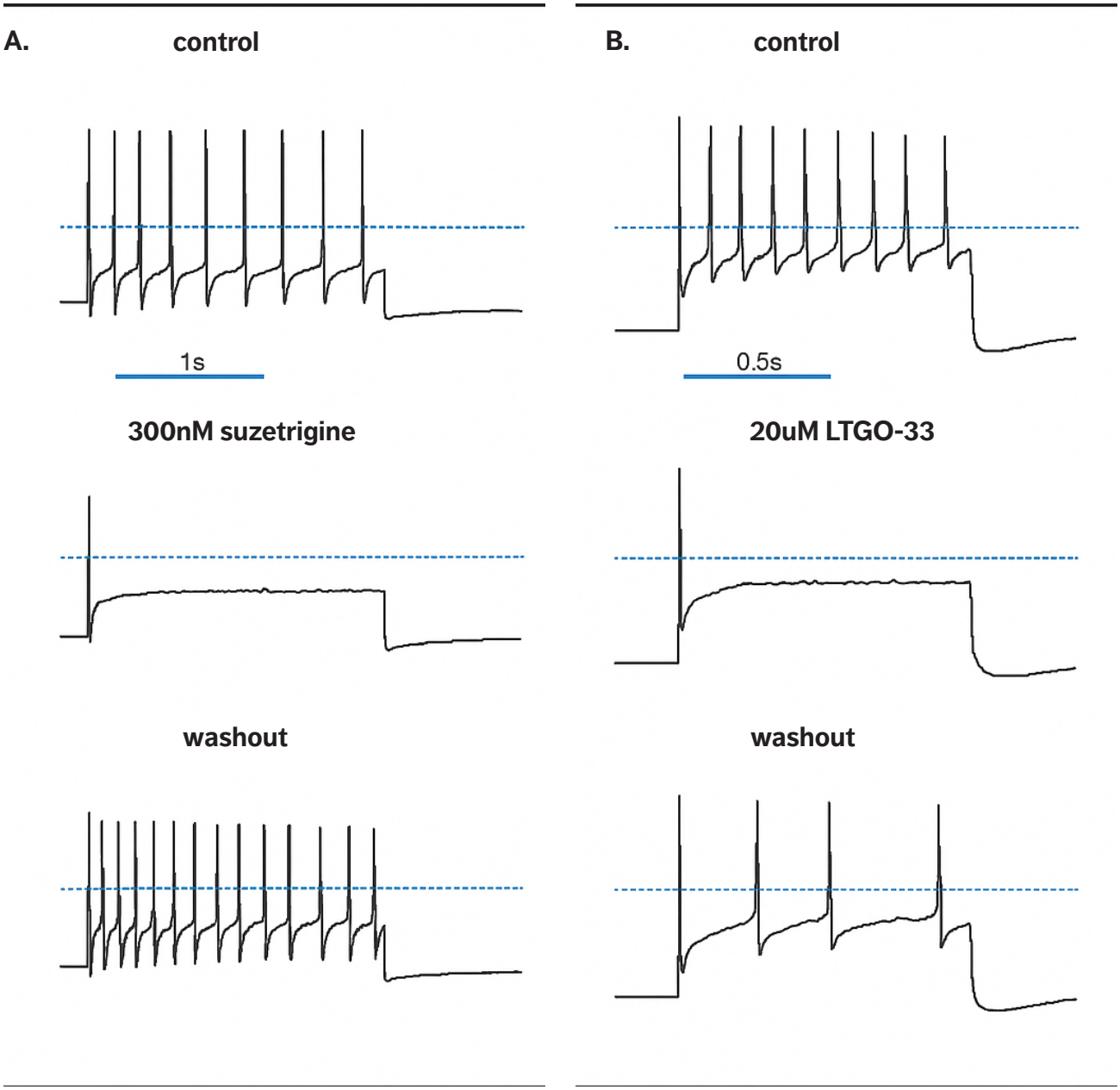






电流用Axon Instruments 700A放大器和Clampex采集软件记录。电流通过P/-4协议进行泄漏减除。钠电流通过50毫秒的电压脉冲触发，从-80mV的保持电位达到I-V曲线的峰值。刺激间隔为10秒。内部记录溶液包含（单位：mM）：CsF (135)、MgCl2 (1)、Na-ATP (2)、EGTA (1)、HEPES (10)。外部记录溶液包含（单位：mM）：NaCl (20)、Choline-Cl (95)、KCl (3)、MgCl2 (1)、CaCl2 (2)、CdCl2 (0.1)、NiCl2 (0.1)、glucose (25)、HEPES (10)、TEA (20)、TTX (0.0005)。

图 2



两种测试试剂均溶解在DMSO中（最终DMSO浓度0.1%）。饱和浓度Nav1.8选择性抑制剂对人DRG神经元动作电位发放的影响。A. 在对照条件下（上图），神经元响应2秒电流阶跃而重复发放动作电位。300nM suzetrigine应用一分钟后抑制了重复发放（中图），并在20分钟洗脱期后恢复了重复发放（下图）。B. 类似地，饱和浓度的LTGO-33可逆地抑制了第二个神经元中响应一秒电流阶跃的动作电位发放。虚线表示0mV。

电生理学研究

诸如膜片钳电生理学之类的技术被用于研究候选药物（如suzetrigine和LTGO-33）对人DRG神经元电活动的影响。这包括测量由Nav1.8介导的河豚毒素抵抗 (TTX-R) 电流的抑制（参见图1）和/或评估对动作电位发放的影响（参见图2）。对人DRG神经元的研究有助于阐明药物如何抑制疼痛信号。

例如，suzetrigine通过稳定Nav1.8的闭合状态来减少原代人DRG感觉神经元中疼痛信号的能力就是用这些细胞证明的。同样，LTGO-33对培养的人DRG神经元动作电位发放的抑制作用提供了对其镇痛潜力的见解。
在人DRG神经元中的临床前疼痛信号传导试验已显示对suzetrigine的临床疗效具有预测性。

在临床相关浓度下，大多数人DRG神经元中动作电位的显著抑制的观察支持了suzetrigine进入成功的3期试验。

Suzetrigine (VX-548)：在人DRG中评估的有效Nav1.8抑制剂

Suzetrigine (VX-548) 是在初步药理学验证该靶点与VX-150后，开发出的一种强效和选择性的Nav1.8抑制剂。Suzetrigine 已在多项急性疼痛研究中显示出临床疗效和安全性，目前也正在评估其对神经性疼痛的治疗效果。Suzetrigine 通过与蛋白质第二结构域 (VSD2) 的电压传感器结合来抑制 Nav1.8，从而稳定通道的闭合状态，导致强直性抑制。

这种机制可减少原代人DRG感觉神经元中的疼痛信号。使用人DRG神经元进行的研究表明，suzetrigine以剂量依赖性方式显著抑制动作电位，在10 nM[2]时观察到接近最大抑制。

Suzetrigine 的3期临床试验已显示其在腹部整形术和拇囊炎切除术后减轻急性疼痛的疗效。在这些试验中，高剂量 suzetrigine 在48小时内疼痛强度差异时间加权总和 (SPID48) 方面显示出优于安慰剂的统计学显著益处[3]。

尽管 suzetrigine 在这些研究中并未始终优于阿片类氢可酮酒石酸盐加对乙酰氨基酚[3]，但它代表了一种有价值的非阿片类替代品。

值得注意的是，使用 suzetrigine 与呼吸抑制或镇静无关，尽管在某些情况下头痛和便秘比安慰剂更常见。
全面的药理学评估，包括使用定制的MedDRA查询对临床试验中的不良事件进行分析，表明 suzetrigine 不显示任何滥用或成瘾潜力的模式或证据。

这得到了Nav1.8在中枢神经系统中缺乏表达的支持。

[2] Osteen et al. (2025) Pain Ther. Apr;14(2):655-674. doi: 10.1007/s40122-024-00697-0
[3] https://www.acsh.org/news/2025/04/15/possible-new-era-pain-management-fda-approves-novel-non-opioid-analgesic-49375

LTGO-33：一种具有独特作用机制的新型Nav1.8抑制剂

LTGO-33 是另一种新型Nav1.8小分子抑制剂。它以纳摩尔效力范围抑制Nav1.8，并对其他人Nav异构体表现出高选择性。

与先前报道的优先通过孔区与通道失活状态相互作用的Nav1.8抑制剂不同，LTGO-33是状态无关的，对闭合和失活通道表现出相似的效力。使用嵌合大鼠/人Nav1.8通道的研究再次确定第二结构域的电压传感器 (VSD2) 是LTGO-33抑制的关键结构域。进一步的研究，包括创建最小功能获得性嵌合体和定点诱变，将推定的结合位点定位到VSD2的细胞外裂缝，涉及S1、S3和S4螺旋上的残基，以及S3-S4连接区。

S3-S4环中的关键残基，如Lys749和Gly750，被认为是LTGO-33对Nav1.8强效选择性所必需的。LTGO-33 表现出物种特异性，对在人类和灵长类动物（食蟹猴）中表达的Nav1.8通道异构体比对狗、大鼠和小鼠更有效。这在解释啮齿动物行为疼痛试验结果时需要谨慎。

[4] Gilchrist el al. (2024) Mol Pharmacol Feb 15;105(3):233-249 doi: 10.1124/molpharm.123.000789.

LTGO-33：对人DRG神经元发放的影响

LTGO-33 对人DRG神经元的影响直接通过安娜生物得的组织进行评估。对培养的人DRG神经元进行的电生理记录表明，LTGO-33 有效抑制了动作电位发放，这与Nav1.8在维持与疼痛信号相关的高频发放中的已知作用一致。在比人DRG神经元IC50高两倍的浓度下，LTGO-33 减少了电流注射引起的动作电位数量。

LTGO-33 对与人类疼痛疾病相关的各种Nav1.8变体的效力与对野生型Nav1.8的效力相似，表明它可以有效抑制这些通道。

[5] Mol Pharmacol. 2024 Feb 15; 105(3): 233-249. doi: 10.1124/molpharm.123.000789.

安娜生物数据在人DRG中的关键作用

对LTGO-33的研究明确突出了安娜生物的专业知识和能力，安娜生物是利用人DRG进行疼痛药物发现的领导者和先驱。

- 安娜生物 提供了关键的人DRG组织，使得能够直接评估LTGO-33对人类疼痛感知神经元的影响。
- 他们既定的获取、解离和培养人DRG神经元的方案使得电生理学研究得以进行，这对于表征LTGO-33的作用机制及其抑制人类疼痛信号的潜力至关重要。
- 安娜生物使用人DRG生成的数据对LTGO-33和suzetrigine的临床疗效具有很强的预测性。(LTGO-33 尚未有临床数据)。

Figure 3

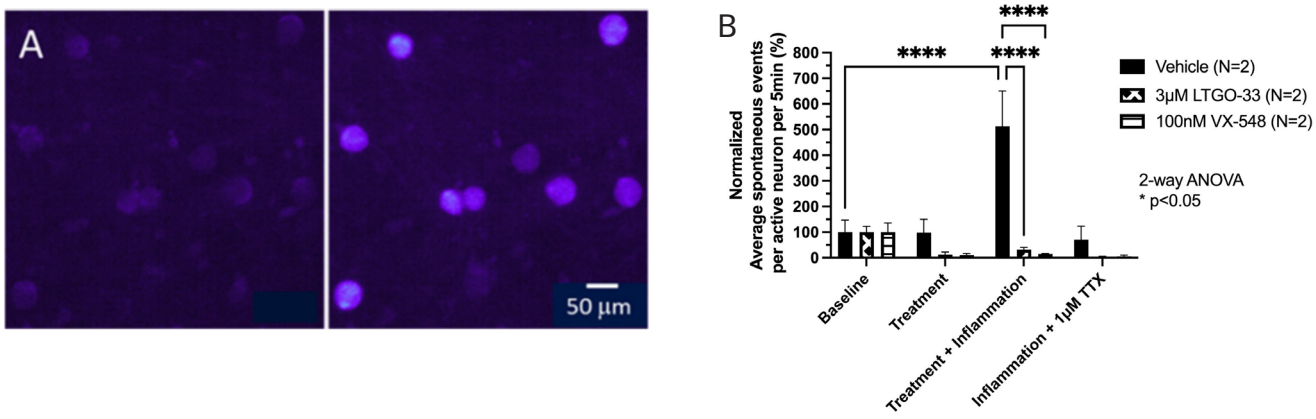


图3A显示了用于评估培养的人DRG神经元的钙成像试验。A. 培养中的人类DRG。细胞已加载钙指示剂。第一幅图显示静息状态下的细胞，第二幅图显示刺激后荧光信号的增加。条形图（图3B）显示了四种不同条件下神经元的自发活动。饱和浓度的suzetrigine和LTGO-33均抑制自发活动（治疗条件）和由炎症因子缓激肽和PGE2应用引起的活动增加（治疗+炎症条件）。

与临床数据的一致性

安娜生物数据表明LTGO-33有效抑制人DRG神经元动作电位发放，这与Nav1.8抑制剂降低疼痛信号的总体目标一致，并通过suzetrigine在急性疼痛试验中的疗效得到了临床验证。

虽然LTGO-33本身尚未达到相同的临床开发阶段，但AnaBios数据为其作为人类镇痛药的潜力提供了强有力的临床前依据。同样，报道的人类DRG神经元动作电位抑制与其临床疗效一致，表明人DRG研究领域存在共同的方法学方法。有趣的是，suzetrigine和LTGO-33都被观察到能有效抑制由炎症因子诱导的神经元活动。

安娜生物关于LTGO-33抑制动作电位的数据支持了对NaV1.8在伤害性感受器高频发放中作用的理解。
此外，LTGO-33的状态无关机制（通过其他体外研究发现）通过其无论通道状态如何都能抑制人DRG神经元动作电位的能力而得到进一步验证。

通过安娜生物的详细电生理学研究，直接证明了LTGO-33抑制人DRG神经元动作电位发放的能力，提供了啮齿动物模型通常缺乏的关键转化联系，这是由于Nav1.8通道药理学中物种特异性差异所致。
这种由安娜生物专业知识实现的人类直接数据，为LTGO-33的潜在临床镇痛疗效提供了更可靠的预测。

对疼痛管理的重要性

选择性Nav1.8抑制剂的开发和FDA批准，得益于通常通过安娜生物等先驱者获得的人DRG神经元的关键体外数据，代表了疼痛管理领域的范式转变。

这些非阿片类镇痛药有望：

- 为中度至重度急性疼痛提供有效的疼痛缓解。
- 减少对阿片类药物及其相关的成瘾、依赖和其他不良反应的依赖。
- 提供一类作用机制与现有非阿片类疗法（如NSAIDs和对乙酰氨基酚）不同的新型镇痛药。
- 有可能治疗慢性疼痛病症，因为suzetrigine目前正在评估用于神经性疼痛。
- 由于其外周作用机制，最大限度地减少中枢神经系统副作用。
- 通过在与人类相关的细胞系统（如DRG神经元）中展示功效和机制，克服传统动物模型的局限性，这得益于AnaBios等专业供应商的协助。

结论

FDA批准了一种新型非阿片类疗法，以及关于选择性NaV1.8抑制剂（如suzetrigine和LTGO-33）的有希望的临床前和临床数据，凸显了疼痛研究的重大进展。在评估这些化合物时，对原代人DRG神经元的关键使用（通常由AnaBios等公司的专业知识实现）提供了对其作用机制和潜在临床疗效的宝贵见解。这些药物能够选择性靶向外周疼痛信号通路，并具有独特的作用机制，为管理中度至重度急性疼痛提供了更安全、可能更有效的方法，并有望治疗慢性疼痛疾病。在领域先驱提供的关于人DRG神经元研究的指导下，对这些药物的持续研究和临床评估，将对疼痛管理的未来至关重要。



请通过
info@anabios.com
联系 安娜生物，讨论您的疼痛研究需求