

A participação de microRNAs na transmissão do estímulo doloroso

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

MicroRNAs são pequenos fragmentos de RNA, com aproximadamente 15 a 21 pares de base, sintetizados no núcleo e transportados para o citoplasma, com função principal de repressão gênica. Cerca de 60% do genoma humano pode ser regulado por este mecanismo, o que revela sua importância tanto em condições fisiológicas, como patológicas. Um dos primeiros microRNAs a ser descrito foi o let-7, responsável pelo controle da transição das fases larvais de um nematódeo. Mais tarde, esse microRNA foi também identificado em humanos, e sua participação na diferenciação celular e neurogênese tem sido bem estudada. Recentemente, no entanto, alguns autores mostraram que o let-7b está envolvido no desenvolvimento da doença de Alzheimer e indução de apoptose em neurônios corticais. Esse efeito neurodegenerativo do let-7b foi associado a sua ligação em receptores do tipo Toll-like 7 em neurônios. Um pouco antes disso, um trabalho havia sido publicado mostrando que microRNAs poderiam aumentar a excitabilidade de neurônios nociceptivos e reduzir o limiar de ativação destes neurônios. Diante disso, um importante grupo de pesquisa sobre a dor, publicou recentemente um trabalho mostrando a participação do let-7b na dor. Por meio de experimentos eletrofisiológicos, usando ferramentas genéticas e farmacológicas, bem como ensaios comportamentais, os autores mostraram que o microRNA let-7b, em ação distinta à regulação gênica, pode ser secretado pelo corpo celular do neurônio nociceptivo (no gânglio da raiz dorsal) mediante estímulo periférico. Uma vez liberado, ele ativa receptores do tipo Toll-like 7 na

membrana de neurônios do próprio GRD, promovendo a transativação de canais TRPA1, e o consequente aumento do influxo de íons positivos para o interior do neurônio, aumentando a excitabilidade e reduzindo o limiar de ativação deste neurônio, causando dor espontânea e favorecendo sua ativação diante de diversos estímulos inflamatórios. Este trabalho mostrou pela primeira vez que os receptores Toll-like 7 estão também expressos na membrana do neurônio, e não apenas nos endossomos, como se conhecia até então. Por hora, pode-se dizer que mais um mecanismo fisiopatológico da dor foi descrito, mas da maneira como os estudos relacionados aos microRNAs vem avançando, bem como sua relevância aumentando, pode-se dizer que estas pequenas estruturas serão em breve desvendadas, podendo servir como novos alvos terapêuticos no tratamento de dores agudas e crônicas. Referências: Park CK, Xu ZZ, Berta T, Han Q, Chen G, Liu XJ, Ji RR. Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. *Neuron* 2014 82(1):47-54. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, Lovat F, Fadda P, Mao C, Nuovo GJ, Zanesi N, Crawford M, Ozer GH, Wernicke D, Alder H, Caligiuri MA, Nana-Sinkam P, Perrotti D, Croce CM. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 109(31):E2110-6. Lehmann SM, Kruger C, Park B, Derkow K, Rosenberger K, Baumgart J, Trimbuch T, Eom G, Hinz M, Kaul D, Habbel P, Kälin R, Franzoni E, Rybak A, Nguyen D, Veh R, Ninnemann O, Peters O, Nitsch R, Heppner FL, Golenbock D, Schott E, Ploegh HL, Wulczyn FG, Lehnardt S. An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2012 15(6):827-35. Zhao J, Lee MC, Momin A, Cendan CM, Shepherd ST, Baker MD, Asante C, Bee L, Bethry A, Perkins JR, Nassar MA, Abrahamsen B, Dickenson A, Cobb BS, Merkenschlager M, Wood JN. Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. *J Neurosci*. 2010 30(32):10860-71. Winkler CW, Taylor KG, Peterson KE. Location is everything: let-7b microRNA and TLR7 signaling results in a painful TRP. *Sci*

Signal. 2014 7(327):pe14.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/a-participacao-de-micrnas-na-transmissao-do-estimulo-doloroso · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE