

A sinalização da via IRE1a - XBP1 em leucócitos controla a biossíntese

de prostaglandina e dor Normalmente, lesões teciduais ativam respostas locais rápidas, coordenadas por células imunes, que têm como função inicial a resolução da lesão. Entretanto, esse processo pode ser acompanhado de sinais inflamatórios

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

de prostaglandina e dor

Normalmente, lesões teciduais ativam respostas locais rápidas, coordenadas por células imunes, que têm como função inicial a resolução da lesão. Entretanto, esse processo pode ser acompanhado de sinais inflamatórios como a dor. Durante a resposta inflamatória é requerido altos níveis de síntese proteica, dobramento, modificação e tráfico dessas proteínas, que são eventos regulados pelo retículo endoplasmático (RE). No entanto, a síntese e manipulação excessiva dessas proteínas podem levar a um acúmulo de proteínas desdobradas nesta organela, provocando um estado celular chamado de “estresse do RE” e subsequente ativação de um sistema responsável por tentar eliminar o excesso de proteínas desdobradas (unfold protein response - UPR). A via IRE1a-XBP1 é um ramo evolutivamente conservado do sistema UPR, responsável por manter a homeostase do RE. No entanto, a fisiológica consequência da ativação da via IRE1a-XBP1, nos leucócitos durante uma lesão e/ou inflamação dos tecidos, permanece em grande parte inexplorada.

A sinalização da via IRE1a-XBP1 medeia a rápida indução de citocinas pró-inflamatórias em células mieloides. Esta via também tem sido associada com a

regulação do metabolismo lipídico, que é central na programação de funções das células imunes em situações saudáveis e na presença de alguma patologia. No entanto, a ativação da via IREla-XBP1 em

www.dol.inf.br

leucócitos, que participam da dor induzida por fatores inflamatórios, ainda não tinha sido estudada. Dessa forma, nós examinamos se a via de sinalização do IREla-XBP1, intrínseca em leucócitos, controla a transcrição e programas metabólicos que poderiam estar implicados na inflamação e desenvolvimento da dor.

Inicialmente, nós mostramos por análises transcriptômicas, que células dendríticas derivadas da medula óssea de camundongos, tratadas com agonistas de receptores de reconhecimento de padrões, dependiam da sinalização da via IREla para a expressão adequada dos genes envolvidos no metabolismo dos eicosanoides. Em sequência, utilizando células dendríticas provenientes de animais IREla cre/flox, com deficiência de IREla apenas em leucócitos e tratadas com estímulos inflamatórios, foi possível verificar um prejuízo na expressão de prostaglandina-endoperóxido sintase 2 (Ptgs2/Cox-2) e prostaglandina E sintase (Ptges/mPGES-1). Consequentemente, essas células sintetizaram menores níveis de prostaglandinas, incluindo o mediador lipídico pró-algésico PGE₂. Em sequência, foi confirmado em células leucocitárias provenientes de humanos, que a sinalização da via IREla, induzida por estímulo inflamatório, ativa a forma funcional do fator de transcrição XBP1, que se liga aos genes PTGS2 e PTGES induzindo diretamente as suas expressões, e consequentemente permitindo uma robusta produção de PGE₂. Como também, verificamos que a perda seletiva de IREla ou XBP1 em leucócitos induziu uma diminuição na biossíntese de PGE₂, in vivo, após utilização de estímulos pró-inflamatórios e foi observada redução da nocicepção em modelos comportamentais dependentes de PGE₂ e de dor pós-cirúrgica. Esses dados comportamentais foram confirmados quando utilizarão

pequenas moléculas bloqueadoras da ativação de IREla. Dessa forma, a modulação da sinalização IREla-XBP1 pode ser útil para induzir uma melhor analgesia, com a objetivo de melhorar o controle da dor e possivelmente reduzir o uso de opioides.

Referência: Chopra et al. IREla-XBP1 signaling in leukocytes controls prostaglandin biosynthesis and pain. Science 365, 248 (2019). 10.1126/science.aau6499

Alerta submetido em 30/08/2019 e aceito em 30/08/2019.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/a-sinalizacao-da-via-irela-xbp1-em-leucocitos-controla-a-biosintese · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE