

Alterações epigenéticas e dor crônica

Há tempos buscamos entender os mecanismos que levam à cronificação da dor, ou seja, à persistência do quadro doloroso mesmo depois de resolvida a lesão inicial. Dentre as hipóteses mais aceitas está a interação neuro-imune-glial, em que est

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

Há tempos buscamos entender os mecanismos que levam à cronificação da dor, ou seja, à persistência do quadro doloroso mesmo depois de resolvida a lesão inicial. Dentre as hipóteses mais aceitas está a interação neuro-imune-glial, em que estes três sistemas interagem, levando a uma hipersensibilização neuronal. Além disso, acontecem alterações na expressão de receptores e canais iônicos ao longo da via de transmissão do impulso nervoso, como no nervo periférico, gânglio da raiz dorsal e medula espinal. Não apenas em nível periférico ou espinal, mas também cerebral, essas mudanças acontecem, levando não somente à sensibilização da via, mas também ao surgimento de co-morbidades psicológicas que seguem a dor crônica, como ansiedade e depressão. Nesse contexto, o córtex pré-frontal (CPF) é uma estrutura crucial.

Recentemente, tem sido investigada também a hipótese de que alterações epigenéticas possam participar das alterações celulares que levam à cronificação da dor. Já sabemos, por exemplo, que modelos experimentais de dor nas costas induzem a metilação do DNA, inclusive no CPF e amígdala, favorecendo o estresse e a memória negativos associados à dor intensa e persistente.

Um trabalho publicado neste mês de fevereiro reforça o papel da metilação do DNA na dor crônica. Usando o modelo experimental de neuropatia periférica SNI,

os autores mostraram que 9 meses após a lesão do nervo há alteração nos níveis de metilação do DNA em milhares de promotores no CPF e que surpreendentemente, estão diretamente relacionados à intensidade da dor. Não apenas isso, mas essas alterações estão também diretamente relacionadas a alterações observadas em células T circulantes. O trabalho identificou que a avaliação de apenas 11 promotores é capaz de identificar um animal com dor crônica com 80% de precisão, e que dois desses genes são capazes de prever a intensidade da dor com a certeza de 99%.

A metilação do DNA nesses locais pode inibir ou ativar genes, regulando assim, inúmeros eventos de alteração celular que acontecem durante a dor crônica. Por exemplo, a metilação do DNA pode favorecer a expressão de proteínas inflamatórias, como IL-1f e TNF-a, ou, ainda, inibir a expressão de canais de potássio, relacionados à hiperpolarização celular e inibição da transmissão nervosa. No CPF, a metilação do DNA induz a expressão de genes relacionados à morte e estresse celulares, estresse emocional, ansiedade, depressão, déficits cognitivos e dependência. Relacionados à intensidade da dor, estão alterações em promotores de proteínas que envolvem a sinalização de NFkB e neurotransmissão opioidérgica, glutamatérgica e dopaminérgica. Em células T, podem-se encontrar alterações epigenéticas nos promotores de proteínas inflamatórias e de morte celular diretamente relacionadas à intensidade da dor. Cerca de 72% dos promotores metilados em células T estão igualmente metilados no CPF, revelando uma interação direta e importante entre ambos, principalmente em promotores de proteínas MAPK e de canais de cálcio.

Este artigo reforça a interação neuroimune na dor crônica, inclusive em estruturas cerebrais, além de propor biomarcadores não apenas para o surgimento da dor, mas também para sua intensidade e co-morbididades, permitindo estudos que levem à identificação dessas alterações antes que a dor se instale. É uma proposta bastante ousada, mas que nos dá um caminho a mais para tentar impedir que as alterações celulares aconteçam e resultem em dor

crônica.

Referência: Renaud Massart, Sergiy Dymo, Magali Millecamps, Matthew Suderman, Stephanie Gregoire, Kevin Koenigs, Sebastian Alvarado, Maral Tajerian, Laura S. Stone & Moshe Szyf. Overlapping signatures of chronic pain in the DNA methylation landscape of prefrontal cortex and peripheral T cells. Sci Rep. 2016;6:19615.

Alerta submetido em 02/02/2016 e aceito em 02/02/2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/alteracoes-epigeneticas-e-dor-cronica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE