

## Análise da atuação do HMGB1 via TLR4 na fisiopatologia da artrite

*reumatoide A artrite reumatoide é uma doença crônica, que acomete homens e mulheres em todo mundo e atualmente não tem cura. Diversos estudos realizados ao longo dos últimos anos demonstram que a biomolécula High Mobility Group Box 1 (HMGB1)*

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

reumatoide A artrite reumatoide é uma doença crônica que acomete homens e mulheres em todo mundo e atualmente não tem cura. Diversos estudos realizados ao longo dos últimos anos demonstram que a biomolécula High Mobility Group Box 1 (HMGB1), uma proteína nuclear inflamatória, tem sua atividade em diversos processos, como na artrite, dependente do seu estado redox. Buscando encontrar relações concretas entre a atividade da HMGB1 em células imunitárias e em nociceptores no desenvolvimento de hipersensibilidade mecânica, pesquisadores da Suécia avaliaram a resposta de dois grupos de camundongos (machos x fêmeas) ao HMGB1 e outros fatores em um modelo de artrite reumatoide induzido. Após estabelecerem o modelo de artrite com a administração de anticorpo anti-colágeno indutor de artrite (do acrônimo em inglês CAIA) nos dois grupos, os pesquisadores avaliaram o limiar de dor. O limiar foi observado, comparando em cada grupo a administração de CAIA + veículo e CAIA + 2G7, sendo o 2G7 um anticorpo anti-HMGB1. No grupo dos machos a administração concomitante do 2G7 resultou em diminuição da hipersensibilidade mecânica a dor, entretanto no grupo das fêmeas a diminuição não se mostrou relevante. O estado redox do HMGB1 também foi avaliado. O HMGB1 com ligação dissulfeto

em um dos resíduos do aminoácido cisteína localizado no box-A de sua estrutura aumentou a hipersensibilidade mecânica a dor em machos e fêmeas, enquanto o HMGB1 no estado completamente reduzido, com todos os resíduos de cisteína contendo o grupamento tiol, não demonstrou atividade. O HMGB1 completamente reduzido também aumentou significativamente a expressão de fatores inflamatórios (como IL-6 e CXCL2) em macrófagos de ambos os sexos, porém quando comparados, a expressão de fatores pró-inflamatórios via HMGB1-TLR4 foi maior nos machos. A resposta a dor por meio do HMGB1 foi mediada por TLR4 em nociceptores de ambos os sexos, porém nas células mieloides a influência do TLR4 teve menor extensão nas fêmeas, demonstrando que o TLR4 como alvo terapêutico no tratamento da artrite reumatoide pode ser mais benéfico em machos. A administração de 30 e 100 microgramas de minociclina, um antibiótico comumente utilizado de forma off label para o tratamento da doença, foi efetiva apenas em machos. Os resultados deste estudo demonstraram uma forte influência da localização celular e do sexo do modelo experimental da artrite reumatoide, além do papel vital da HMGB1 nas manifestações de hipersensibilidade mecânica a dor do modelo da

doença. Assim sendo, o estudo foi capaz de demonstrar que o melhor entendimento do mecanismo pelo qual a HMGB1 induz esta hipersensibilidade e da influência das variáveis: localização celular e sex. Isso pode ser vital para o desenvolvimento de terapias mais individualizadas para o tratamento da dor em casos de artrite reumatoide. Referência: 1. Price TJ, Harris HE, Burton MD, Svensson CI. Sex- and cell- dependent contribution of peripheral. Pain. 2021;162(2). 2. Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1 : molecular structure-functional activity in inflammation , apoptosis , and chemotaxis. J Leukoc Biol. 2013;93. Alerta submetido em 24/05/2021 e aceito em 02/06/2021. Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.