

Ativação da aldeído-desidrogenase 2 reduz a dor neuropática e adutos de 4-hidroxinoneal

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

O controle da dor neuropática continua a ser um desafio e uma necessidade clínica não atendida. A aldeído-desidrogenase 2 (ALDH2) é uma enzima mitocondrial responsável pelo metabolismo de aldeídos reativos. O acúmulo de aldeídos foi recentemente relacionado ao aumento da dor. Dados recentes demonstraram que a ativação de ALDH2, usando uma pequena molécula chamada Alda-1, exibe um efeito antinociceptivo potente no modelo de hiperalgesia induzida por carragenina (intraplantar, i.pl) em ratos. A ativação ALDH2 induz analgesia através da redução da carga aldeídicas. No entanto, o papel da ALDH2 no controle da dor neuropática é ainda desconhecido. Por isso, o estudo verificou o envolvimento do aldeído-desidrogenase mitocondrial 2, ALDH2, na dor neuropática, usando Alda-1, um agonista farmacológico ALDH2 que aumenta seletivamente a atividade de ALDH2. A dor neuropática foi induzida por lesão do nervo isquiático por constrição crônica (CCI) em camundongos. O limiar nociceptivo foi determinada, antes e 14 dias após a cirurgia, utilizando o método de von Frey eletrônico. Após a avaliação de comportamento, amostras de medula espinal foram obtidas para a detecção de 4-hidroxinonenal (4-HNE), adutos aldeídicos, por western blot. Quatorze dias depois da cirurgia, foi realizada uma curva de dose-resposta para Alda-1 (5, 10 e 20 mg / kg, via sc) e o limiar de dor foi avaliado. A CCI diminuiu o limiar de dor quando comparados com os valores obtidos no pré-operatório ($3,3 \pm 0,3$ g vs $9,7 \pm 0,5$ g). Alda-1 (5 mg/kg) aumentou o limiar de dor 1 e 2 horas após a sua administração, quando comparados com os

camundongos tratados com veículo ($6,7 \pm 0,4$ g e $7,7 \pm 0,3$ g, vs $4 \pm 0,6$ g e $3,4 \pm 0,6$ g, respectivamente). Alda-1 (10 e 20 mg/kg) também aumentou o limiar da dor comparado com os camundongos tratados com veículo em 1h ($8,6 \pm 0,8$ g e de $8,9 \pm 0,5$ g, respectivamente, vs $4 \pm 0,6$ g) e a 2 horas ($8,1 \pm 1$ g e $9,3 \pm 0,6$ g, respectivamente, vs $3,4 \pm 0,6$ g). Não houve diferença no limiar de dor 3 h após a injeção de Alda-1 ou veículo controle em todas as doses avaliadas de Alda-1. A CCI induziu um aumento dos níveis de 4-HNE na espinal medula ipsilateral (4 vezes). Alda-1 (10 mg/kg) reduziu significativamente os níveis destes adutos. Os resultados indicam que a ativação de ALDH2 por Alda-1 reduz a nocicepção induzida pela CCI através da diminuição da carga aldeídica na medula espinhal. A dose de 10 mg/kg proporcionou uma redução máxima da nocicepção nas últimas 2h. Os dados propõem um novo alvo mitocondrial para o controle da dor neuropática. Portanto, Alda-1 pode ser uma nova classe terapêutica de medicamentos para reduzir a dor neuropática. Referência: Netto BS, Ferreira JC, Chen CH, Mochly-Rosen D, Cury Y, Zambelli VO. (05-037). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/ativacao-da-aldeido-desidrogenase-2-reduz-a-dor-neuropatica-e-adutos-de-4-hidroxinoneal ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.