

## Ativação supraespinal da via das quinureninas contribui para a manutenção da dor neuropática

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

Um fator que pode contribuir para o desenvolvimento da dor neuropática é a modulação negativa da via descendente da dor pelo aumento da degradação do triptofano (Trp) ou mesmo da serotonina pela ativação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1). O objetivo do trabalho foi avaliar a participação das enzimas IDO e quinurenina 3 monoxigenase (KMO) presentes na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e na medula rostral ventromedial (RVM) no desenvolvimento da dor neuropática em camundongos induzida (Spared nerve injury, SNI). O aumento da expressão de IDO1, KMO, da subunidade fosfo-NR1 e NR1 total do receptor NMDA foi realizada pela técnica de Western blotting. A administração de drogas foi realizada por via oral e intracerebroventricular (i.c.v.). Foi observado o aumento da expressão da enzima IDO1 no RVM (7 dias) e PAG (7, 14 e 21 dias) após SNI. O tratamento sistêmico com 1-Mt ou a microinjeção de Norharmane no espaço i.c.v. reduziram a hipersensibilidade mecânica no 7, 14 e 21 dias após SNI respectivamente. Corroborando com esses achados, animais deficientes para a enzima IDO1 (IDO<sup>-/-</sup>) submetidos a SNI não desenvolvem a hipersensibilidade mecânica. Além disso, a expressão da enzima KMO aumenta significativamente no 7º e 14º dias no RVM e em 7 dias na PAG após SNI. Por conseguinte, a administração oral de JM6, pró-droga de liberação lenta do Ro61-8048, ou Ro61-8048 (inibidor da KMO) no espaço i.c.v. reduziu significativamente a hipersensibilidade mecânica nos dias 7, 14 ou 21 após SNI.

Sabendo que a expressão da enzima IDO1 é modulada pela citocina IFN- $\gamma$ , verificou-se que os animais deficientes para a citocina e o receptor de IFN- $\gamma$  apresentam hipersensibilidade mecânica reduzida. Ainda, os animais IFN- $\gamma$ -/- possuem expressão reduzida da IDO1 no RVM 7 dias após a SNI. Em adição, a microinjeção de doses crescentes de IFN- $\gamma$  no espaço i.c.v. induz uma hipernocicepção mecânica em animais normais. Animais Rag-/- e CD4+/MHC2-/-, mas não os animais CD8+ apresentam reduzida expressão da enzima IDO1 no RVM e na PAG e conseqüentemente hipersensibilidade mecânica reduzida após SNI. Finalmente, a microinjeção dos metabolitos da IDO e KMO, no espaço i.c.v. de camundongos normais reduziram significativamente o limiar mecânico dos animais, sendo o QUIN o mais potente. Ativação da via das quinureninas, então, pode ser dependente da ativação do receptor NMDA, visto que o pré-tratamento local com o MK801 (antagonista seletivos dos receptores NMDA) reverte os efeitos nociceptivos induzidos pelos metabólitos. Verificou-se ainda que a fosforilação da subunidade NR1 do receptor NMDA na PAG e no RVM no 14º e 21º dia após o SNI foi reduzida pela microinjeção no espaço i.c.v. de MK801 a qual reduziu a hipersensibilidade mecânica após SNI. Sugere-se que as enzimas IDO e KMO, localizadas em regiões supraespinhais desempenham um importante papel no desenvolvimento da dor neuropática. Além disso, a expressão da IDO é dependente da sinalização via citocina IFN- $\gamma$  e células CD4+/MHC2 KO. Por último, o aumento da expressão dessas enzimas induz uma sensibilização central ao fosforilar subunidades do receptor NMDA e que o QUIN é o principal metabolito da IDO e KMO que medeia a hipernocicepção neuropática. Referência: SANTANA, D.A.R.; SANTANNA, M. B.; FONSECA, M. D. M.; CUNHA F.Q.1; SOUZA, G.R.; CUNHA, T.M. (05.021). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

---

Fonte: [novo.dol.inf.br/materia/ativacao-supraespinal-da-via-das-quinureninas-contribui-para-a-manutencao-da-dor-neuropatica](http://novo.dol.inf.br/materia/ativacao-supraespinal-da-via-das-quinureninas-contribui-para-a-manutencao-da-dor-neuropatica) · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.