

Cálcio e geração de ROS mitocondrial: um importante papel na plasticidade sináptica espinal

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

A potenciação de longo prazo (LTP) no hipocampo é considerada a base celular e molecular para o aprendizado e memória em vertebrados. A plasticidade sináptica dependente de atividade como a LTP é uma função neuronal chave para o cérebro, permitindo que os animais, incluindo humanos “aprendam” novas informações e “armazenem” mensagens importantes nas sinapses centrais. Entretanto, fenômenos tipo LTP na medula espinal são os principais mecanismos de representação fisiológica de sensibilização central, com aumento na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal. Tal sensibilização, quando estabelecida, torna-se um importante mecanismo subjacente à dor neuropática e inflamatória persistente. A LTP espinal é iniciada pelo influxo de Ca^{+2} decorrente da ativação de receptores NMDA em neurônios do corno dorsal, e o aumento da concentração de cálcio citosólico ($[\text{Ca}^{+2}]_c$) desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que leva à sensibilização central. Para manter a homeostase intracelular de cálcio, a $[\text{Ca}^{+2}]_c$ é rapidamente sequestrada por mitocôndrias adjacentes ($[\text{Ca}^{+2}]_m$) levando ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são subprodutos do metabolismo celular normal, além de possuir um papel crítico na dor inflamatória e neuropática persistente. Ainda, trabalhos anteriores demonstram que, o aumento de superóxido mitocondrial pode ativar proteínas quinases dependentes de cálcio, incluindo a proteína quinase C (PKC), proteína

quinase II dependente de Ca^{2+} /Calmodulina (CaMKII), proteína quinase A (PKA) e proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK) que são críticas para a plasticidade sináptica. Atualmente, muitos trabalhos enfatizam que o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_c$ afeta diretamente a plasticidade sináptica, contudo, o presente estudo demonstra que o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_c$ não desenvolve plasticidade sináptica espinal a menos que o cálcio seja captado pela mitocôndria gerando consequentemente superóxido, uma vez que a inibição da captura de cálcio mitocondrial bloqueia: a hiperalgesia induzida pela capsaicina intradérmica ou NMDA intratecal; a LTP espinal sem afetar o aumento de cálcio citosólico; e a ativação de proteínas quinases induzida por NMDA. Finalmente, o trabalho apresenta ainda as seguintes conclusões: Inibição da MCU (captura de cálcio mitocondrial) bloqueia a hiperalgesia duradoura e assim presumivelmente mecanismo similar tem lugar durante ativação de receptores NMDA pós-sináptico; De fato, ativação de receptores NMDA aumenta os níveis da $[\text{Ca}^{2+}]_m$ no corno dorsal, que é bloqueado pelo inibidor MCU (Ru360 – inibidor específico do transporte de cálcio mitocondrial); Bloqueio por Ru360 da MCU não interfere no influxo de Ca^{2+} durante indução de LTP, uma vez que Ru360 bloqueia LTP mesmo na presença de uma $[\text{Ca}^{2+}]_c$ aumentada; Geração de superóxido mitocondrial é prevenida pelo bloqueio, ou da MCU ou do processo de fosforilação oxidativa, demonstrando ser a geração de superóxido, um passo essencial no desenvolvimento da sensibilização dos neurônios do corno dorsal; Ativação de $\text{PKC}\alpha$ (proteína quinase C alfa) mediada pelo NMDA durante a plasticidade sináptica espinal ocorre predominantemente em neurônios, não ocorrendo em outros tipos celulares (ex: astrócito e micróglia); PKC, PKA e ERK são possíveis moléculas sinalizadoras na plasticidade sináptica mediada pelo NMDA, sendo um evento downstream à MCU e consequente geração de ROS.

Referências: Kim HY, Lee KY, Lu Y, Wang J, Cui L, Kim SJ, Chung JM, Chung K. (2011). Mitochondrial Ca^{2+} uptake is essential for synaptic plasticity in pain. *J Neurosci.*;31(36):12982-91. Li XY, Ko HG, Chen T, Collingridge GL, Kaang BK,

Zhuo M. (2011). Erasing injury-related cortical synaptic potentiation as a new treatment for chronic pain. J Mol Med (Berl);89(9):847-55;

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/calcio-e-geracao-de-ros-mitocondrial-um-importante-papel-na-plasticidade-sinaptica-espinal ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE