

Dor induzida pela quimioterapia é promovida pelo aumento de

adenosina quinase na medula espinhal dependentes de astrócitos O desenvolvimento da neuropatia periférica, dor crônica que acomete o sistema nervoso periférico, nervos e gânglios, pode ser induzida pela quimioterapia, comprometendo a conti

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

adenosina quinase na medula espinhal dependente de astrócitos

O desenvolvimento da neuropatia periférica, dor crônica que acomete o sistema nervoso periférico, nervos e gânglios, pode ser induzida pela quimioterapia, comprometendo a continuidade do tratamento e também levar a diminuição e até o término do uso de quimioterápicos, afetando milhares de vidas. As alterações neuropatológicas que ocorrem dentro do sistema nervoso central durante a neuropatia, incluindo neuroinflamação e aumento da excitabilidade neuronal, são causadas por alterações nas comunicações entre neurônios e suas células de suporte, as células da glia (astrócitos, micróglia e oligodendrócitos); mas as vias de sinalização molecular permanecem ainda desconhecidas. A adenosina é um nucleosídeo de purina neuroprotetor potente libertado como contrapartida aos efeitos das alterações neuropatológicas. Nos astrócitos, a sinalização da adenosina em seus receptores é ditada pela adenosina quinase (ADK). Walhman e seu grupo demonstrou que a quimioterapia com oxaliplatina em roedores pode causar aumento da expressão de ADK em astrócitos reativos, o que gera uma redução na sinalização da adenosina no subtipo A3AR (A3AR) dentro da medula espinhal. A desregulação da sinalização ADK e A3AR está associada ao aumento

da expressão de interleucina-1p, uma citocina pró-inflamatória e neuroexcitatória, e também a desregulação está associada à ativação do inflamassoma de receptor NLRP3, presentes em doenças neurodegenerativas, mas não da suposta regulação transcricional da GSK3B associada à oxaliplatina. A administração intratecal do agonista para receptor A3AR, altamente seletivo, reduziu a produção de IL-1f e aumentou a expressão de IL-10 que possui ação anti-inflamatória e neuroprotetora. Os efeitos do agonista foram bloqueados quando se tem diminuição na sinalização de IL-10 em ratos, causada pela administração intratecal de anticorpo neutralizante

para IL-10; os bloqueios também foram observados em camundongos knockout para IL-10. Estes resultados permitem uma nova percepção molecular da ação dos quimioterápicos como a oxaliplatina, que é resultado da alteração na relação entre a adenosina quinase e adenosina que ocorre nos astrócitos, modificando o desenvolvimento da dor periférica neuropática e desregulação de IL-10 no mecanismo de ação dos agonistas A3AR. Esse trabalho busca justificar de modo farmacológico a utilização clínica de agonistas A3AR como agentes anticancerígenos auxiliares durante a quimioterapia.

Referência: Wahlman C., Doyle T. M., Little J. W., Luongo L., Janes K., Chez Z. Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels via astrocyte-dependent mechanisms. PAIN, 2018.

Alerta submetido em 04/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/dor-induzida-pela-quimioterapia-e-promovida-pelo-aumento-de · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.