

Enzima PKM ζ representa um novo alvo terapêutico para tratar dor crônica

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

A plasticidade sináptica atua amplificando situações relacionadas às condições patológicas. A dor crônica é um exemplo típico de tal amplificação central. A enzima PKM ζ (proteína quinase M zeta - uma isoforma atípica da PKC) é identificada em muitas regiões do cérebro, incluindo o córtex frontal, e representa um fator chave na manutenção da potenciação de longo prazo (LTP). Geralmente, a maioria das proteínas quinases possui um domínio regulatório e outro catalítico. Contudo, a PKM ζ não possui tal domínio regulatório, conferindo a ela atividade catalítica constitutiva. A PKM ζ do córtex cingulado anterior (ACC) é de grande importância para a expressão da plasticidade sináptica, memória de longo prazo e dor crônica. Um fato importante é que a indução de LTP desencadeia a síntese de PKM ζ e sua ativação é crítica para a fase tardia da potenciação de longo prazo (L-LTP) e consolidação da memória. Neste trabalho, os autores observaram comportamento pronunciado de alodinia no 3º dia após a lesão do nervo em camundongos e aumento nos níveis de PKM ζ no ACC, assim como de p-PKM ζ (fosforilada). Entretanto, o aumento desta última durou mais de duas semanas após a lesão do nervo em comparação ao falso operado, sugerindo que este aumento contribui para manutenção da dor neuropática. Confirmando este achado, camundongos nocautes para AC1 (adenilil ciclase tipo 1) não apresentam aumento nos níveis de PKM ζ e p-PKM ζ no ACC, e não desenvolvem alodínia mecânica no 3º dia após a injúria do nervo comparado ao grupo falso operado. Experimentos com forskolina (estimulador de isoformas de AC 1-8) em

banho, de fatias do cérebro, demonstraram que a adenosina monofosfato cíclico (AMPC) sinaliza o aumento do nível de PKM ζ dentro de 5 minutos após tratamento, de forma independente de transcrição, uma vez que esta leva provavelmente mais do que 30 minutos. Outros dados sugerem que o aumento da transmissão sináptica excitatória nos neurônios do ACC que são afetadas por dor neuropática é devido a um mecanismo independente de PKA (proteína quinase A), mas que envolve ativação persistente de PKM ζ . Utilizando microinjeções bilaterais intra-ACC de pseudosubstrato peptídico inibitório (ZIP), um inibidor seletivo de PKM ζ , houve redução significativa da alodinia no 3º dia após a lesão do nervo, e esse efeito analgésico similar foi detectado no 7º dia. A mesma dose de ZIP no córtex somato-sensorial primário, não produziu efeito analgésico significativo, mostrando que ele é regioseletivo. Adicionalmente, foi demonstrado que a infusão de ZIP no ACC não provoca comprometimento da memória. Ainda, resultados sugerem que a PKM ζ pode exercer seus efeitos por aumentar o número de receptores AMPA na sinapse do ACC. Um ensaio bioquímico também demonstrou que a infusão de ZIP reduz seletivamente GluA1 pós-sináptico (um componente dos receptores AMPA) no grupo com lesão do nervo. Portanto, conclui-se que PKM ζ pode interagir com GluA1 para manter LTP no ACC. Adicionalmente, outros experimentos sugerem que PKM ζ é necessário para a manutenção de L-LTP no ACC. O estudo demonstrou também que a administração intratecal de ZIP não tem efeito analgésico no corno dorsal, pois os níveis de PKM ζ e p-PKM ζ não diferem em resposta a injúria do nervo comparado ao grupo falso operado. Diante do exposto, conclui-se que PKM ζ é crítico para manutenção da plasticidade a longo prazo no ACC e contribui para a dor neuropática por modular a transmissão sináptica excitatória dentro das estruturas corticais, onde também contribui para alodínia. Logo, a PKM ζ representa um novo alvo terapêutico para tratar dor crônica. Referências e fonte: Li XY, Ko HG, Chen T, Descalzi G, Koga K, Wang H, Kim SS, Shang Y, Kwak C, Park SW, Shim J, Lee K, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M. Alleviating neuropathic pain hypersensitivity

by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex. Science 2010, 330(6009):1400-4; Li XY, Ko HG, Chen T, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M. Erasing injury-related cortical synaptic potentiation as a new treatment for chronic pain. J Mol Med (Berl) 2011, 89(9):847-55; <http://www.sciencemag.org/content/330/6009/1400.full.pdf?sid=302144d1-ae9c-4524-aa40-4b4c11094b3c>

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/enzima-pkm-representa-um-novo-alvo-terapeutico-para-tratar-dor-cronica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE