

GRK2: um potencial alvo farmacológico para reduzir a hiperalgesia térmica e mecânica

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

O sistema simpatoadrenal é responsável pela regulação da secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) pela medula supra-renal, contribuindo para várias formas de dores, tais como a dor inflamatória induzida por estresse e dor neuropática. A adrenalina exerce seu efeito através de receptores beta-adrenérgicos. Esses receptores são receptores acoplados a proteína G (GPCR) e regulados pela enzima GRK2, conhecida como a quinase do receptor beta-adrenérgico, que promove internalização e reciclagem do mesmo. O papel da GRK2 como reguladora da duração e intensidade da hiperalgesia térmica induzida por estímulos inflamatórios já era conhecido, e o foco deste novo estudo foi demonstrar a contribuição de GRK2 na hiperalgesia mecânica induzida pela liberação do hormônio do estresse, a adrenalina, que posteriormente age em receptores beta2-adrenérgicos e consequentemente nas vias que envolvem sinalização de AMPc. A enzima GRK2 está diminuída em nociceptores durante inflamação crônica. O estudo utilizou camundongos GRK2+/-, que expressam menos proteína GRK2, para demonstrar que a hiperalgesia térmica e mecânica induzida pela adrenalina são prolongadas em aproximadamente 21 dias, considerando estas duram apenas 3-4 dias em camundongos selvagens (WT) machos e fêmeas. A redução na GRK2 de 50% nos mutantes é suficiente para o prolongamento máximo do estado hipernociceptivo. Usando células deficientes de GRK2 específicas, o trabalho mostra que baixos níveis de GRK2 em neurônios sensoriais primários é crítico para o prolongamento da hiperalgesia induzida pela

adrenalina. Contudo, baixos níveis de GRK2 na microglia têm apenas um pequeno efeito na hiperalgesia mecânica e térmica induzida pela mesma. Os astrócitos mutantes não alteram o tempo de hipernocicepção frente a todos os estímulos testados, inclusive a induzida pela adrenalina. A via de sinalização da adrenalina é inibida em camundongos selvagens usando um inibidor de PKA (H-89), mas a hipernocicepção mecânica não é inibida em neurônios sensoriais específicos com baixos níveis de GRK2 (SNS-GRK2-/+). A administração de inibidor intraplantar de PKC ϵ (TAT-PKC ϵ v1-2) inibe a hipernocicepção em camundongos SNS-GRK2-/+ mas não em camundongos selvagens. Estes resultados também indicam que baixos níveis de GRK2 em neurônios sensoriais primários alteram a sinalização induzida pela adrenalina de uma via dependente de PKA em direção a uma via dependente de PKC ϵ , via ativação de EPAC, que em última instância medeia o prolongamento da hipernocicepção induzida pela adrenalina. Outra rota importante, que predomina em condições de níveis normais ou baixos de GRK2, é a ativação induzida pela adrenalina da via MEK/ERK. Ambas as vias MEK/ERK e PKC ϵ também são requeridas para o desenvolvimento do prolongamento da hipernocicepção em camundongos com baixos níveis de GRK2. Todavia, ainda permanece incerto se é mediante um complexo da via (EPAC- PKC ϵ e MEK/ERK) ou uma sinalização distinta que este efeito ocorre. Diante disso, este estudo faz com que surja o conceito de que GRK2 seja uma molécula pivô na transição da hiperalgesia aguda à prolongada na inflamação e/ou estresse crônico. Referência: Wang H, Heijnen CJ, Eijkelkamp N, Carbajal AG, Schedlowski M, Kelley KW, Dantzer R, Kavelaars A. GRK2 in sensory neurons regulates epinephrine-induced signalling and duration of mechanical hyperalgesia. *Pain*. 2011;152(7):1649-58.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/grk2-um-potencial-alvo-farmacologico-para-reduzir-a-hiperalgesia-termica-e-mecanica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.