

Investigação do papel dos receptores Toll-like 9 (TLR9) no desenvolvimento e manutenção da dor crônica inflamatória e neuropática

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

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico da dor, os mecanismos envolvidos na indução e manutenção do processo doloroso crônico são pouco compreendidos. Trabalhos anteriores demonstram um papel crucial dos receptores de reconhecimento padrão (PRR) na ativação das células gliais na medula espinal, contribuindo para indução e manutenção da dor neuropática. Entre os PRRs, os receptores TLR9 reconhecem e são ativados por dinucleotídeos CpG não-metilados (CpG-DNA), um PAMP presente em bactérias e vírus, bem como em DNA mitocondrial, um DAMP mitocondrial liberado durante processos de lesão celular. Entretanto, não existem evidências que TLR9 pode estar envolvido na gênese da dor crônica. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o papel de TLR9 na gênese da dor crônica inflamatória e neuropática, bem como os mecanismos envolvidos. Inicialmente, foi demonstrado que a alodinia mecânica induzida por CFA foi reduzida em animais deficientes para TLR9 comparado com animais selvagens. Entretanto, camundongos deficientes para TLR9 apresentaram redução da alodinia no modelo de dor neuropática (SNI) na fase de indução, mas não na fase de manutenção. Com intuito de investigar os mecanismos envolvidos na ativação de TLR9 na gênese da dor crônica, camundongos selvagens tratados com ODN-CpG apresentaram diminuição do limiar nociceptivo mecânico comparado com o grupo controle (veículo). Além

disso, a hipersensibilidade nociceptiva mecânica em camundongos selvagens não foi observada em animais TLR9^{-/-}, MyD88^{-/-}, IL1R^{-/-}, IL-6^{-/-} e TNFR1/2^{-/-}. O pré-tratamento de animais selvagens com minociclina e fluorocitrato demonstrou pouco efeito em inibir a hipersensibilidade nociceptiva mecânica induzida por ODN-CpG. Não obstante, houve aumento da expressão gênica de IL-1 β , IL-6 e TNF- α na medula espinal após administração de ODN-CpG. Finalmente, esses dados sugerem que a ativação espinal da via de sinalização TLR9/MyD88 esta envolvida na cascata de eventos que culmina em condições de dor crônica (inflamatória e neuropática). Além disso, a sinalização TLR9/MyD88 medeia a dor crônica através de mecanismos que dependem da subsequente produção de IL-1 β , IL-6 e TNF α . Além disso, esses mecanismos podem representar uma nova abordagem para o desenvolvimento de novas drogas analgésicas para o controle da dor crônica. Referência: Ferreira DW, Fonseca MDM, Santa-Cecília FV, Cunha FQ, Cunha TM. (05-042). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/investigacao-do-papel-dos-receptores-toll-like-9-tlr9-no-desenvolvimento-e-manutencao-da-dor-cronica-inflamatoria-e-neuropatica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.