

Mecanismo epigenético regula expressão de receptores CB1 na dor

neuropática A dor neuropática crônica, causada por danos ao sistema nervoso, continua sendo um grande desafio terapêutico. Substâncias canabinoides produzem efeitos analgésicos principalmente pela ativação dos receptores canabinoides tipo 1

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

neuropática A dor neuropática crônica, causada por danos ao sistema nervoso, continua sendo um grande desafio terapêutico. Substâncias canabinoides produzem efeitos analgésicos principalmente pela ativação dos receptores canabinoides tipo 1 e tipo 2 (CB1Rs e CB2Rs), ambos acoplados à proteína G. Os níveis de mRNA e de proteína dos CB1Rs nos tecidos neurais são regulados dinamicamente durante o desenvolvimento e podem ser alterados em condições patológicas. Embora o nível de expressão de CB1R no gânglio da raiz dorsal (DRG) tenha um grande impacto no efeito analgésico dos canabinoides, é incerto como a lesão nervosa altera o nível de expressão de CB1Rs. A lesão do nervo periférico altera os níveis de expressão de milhares de genes, incluindo muitos receptores acoplados à proteína G. Essa expressão gênica é

controlada por fatores de transcrição e mecanismos epigenéticos, como modificações de proteínas histonas, entre elas, metilação. Mecanismos epigenéticos são aqueles que alteram a expressão gênica sem alterar a sequência de bases no DNA. A lesão nervosa parece ter um papel fundamental nas modificações das histonas, resultando em expressão gênica anormal no DRG, o que pode contribuir para transição da dor aguda para crônica. A di-metilação do

resíduo de lisina 9 na histona 3 (H3K9me2) é uma alteração epigenética geralmente associada ao silenciamento de genes, e é promovida pela enzima histona metiltransferase G9a (codificada pelo gene Ehmt2). A G9a está presente no núcleo dos neurônios no DRG, e a lesão traumática do nervo aumenta sua expressão e atividade, podendo contribuir para supressão da expressão de importantes genes. O estudo em questão teve o objetivo de determinar o nível de expressão de CB1Rs no DRG após indução de dor neuropática por lesão de nervo em roedores, e o papel da G9a nesta alteração. A lesão nervosa causou redução duradoura do RNAm do CB1R no DRG e diminuiu o efeito analgésico do agonista deste receptor em ratos. A lesão também aumentou os níveis de H3K9me2 no local de início da transcrição e próximo à região promotora do gene do CB1Rs, indicando que a redução deste receptor associada à lesão pode ser mediada por G9a. Para verificar se a G9a do DRG é crucial para os efeitos observados, mostraram que a inibição farmacológica intratecal de G9a em ratos restaurou os níveis de CB1R no DRG após a lesão, além de induzir efeito antinociceptivo. Ainda, a ablação genética de Ehmt2 apenas em neurônios sensoriais primários do DRG de camundongos (Ehmt2-cKO), além de prevenir o efeito da lesão nervosa nos níveis de CB1R, potencializou o efeito antinociceptivo do agonista CB1R, ACEA. Como os CB1R se localizam no terminal pré-sináptico e podem regular a transmissão da informação nociceptiva para a medula espinal através da modulação da liberação de glutamato, usaram o animal Ehmt2-cKO para investigar a participação da G9a no efeito do ACEA na transmissão por glutamato. O ACEA foi capaz de reduzir a liberação de glutamato induzida pela lesão do nervo apenas nos animais Ehmt2-cKO, sugerindo a participação de G9a na redução de CB1R nestes neurônios após lesão nervosa. Este estudo demonstra o importante papel da regulação epigenética por G9a na expressão de CB1R em neurônios sensoriais primários na dor neuropática. O entendimento destes mecanismos pode trazer novas perspectivas para o tratamento desta condição. Referência: Luo Y, Zhang J, Chen L, et al. Histone methyltransferase G9a

diminishes expression of cannabinoid CB1 receptors in primary sensory neurons in neuropathic pain. J Biol Chem. 2020;295(11):3553-3562. doi:10.1074/jbc.RA119.011053 Escrito por Larissa Menegassi.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/mecanismo-epigenetico-regula-expressao-de-receptores-cb1-na-dor · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE