

Metabólitos produzidos pela COX induzem dor pela ativação direta de receptores TRPA1 - antagonistas específicos diminuiriam a dor sem os efeitos indesejados da inibição das COX

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

Um novo alvo molecular foi apontado por cientistas italianos para a ação de uma classe de prostanoídes derivados da ação da enzima ciclooxigenase (COX). As ciclopentenonas 15-d-PGJ2, PGA1 e PGA2 são formadas pela desidratação do anel ciclopentanona e o produto ciclopentenona destes derivados possui um grupo carbonila α,β -insaturado altamente reativo. Um artigo publicado na prestigiada revista *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS* - sugere que estes prostanoídes atuam por meio de reações de adição do tipo de Michael a tiolatos existentes no canal iônico TRPA1 (de Transient Receptor Potential cation channel, subfamily A, member 1), um receptor envolvido na dor. Utilizando camundongos geneticamente modificados para não expressarem TRPA1 (TRPA1^{-/-}), os autores do estudo puderam demonstrar que prostanoídes ciclopentenona produzem dor declarada pela estimulação direta de nociceptores após ativação destes canais de cálcio. A injeção intraplantar de prostanoídes ciclopentenona levou ao aumento da marcação de proteína c-fos em neurônios espinais do corno dorsal e produziu resposta nociceptiva transiente em camundongos TRPA1^{+/+}, mas não em camundongos TRPA1^{-/-}. Por outro lado, a prostaglandina E2 (PGE2) foi capaz de aumentar a expressão de c-fos em neurônios espinais e induziu sensibilização nociceptiva prolongada em ambos os tipos de animais. Estes

resultados promovem a analgesia provocada por drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) para além da prevenção da sensibilização de nociceptores por prostanoídes clássicos como a PGE₂, já que mostram que esses medicamentos também inibem a ativação dos nociceptores pela ativação de canais TRPA1 pelos prostanoídes ciclopentenona. Estes dados também demonstram que o antagonismo de canais TRPA1 pode ser uma boa estratégia para o controle da dor, evitando os efeitos indesejáveis obtidos pela inibição das COX (ver referência 7a). Os canais TRPA1 são expressos em um subconjunto de neurônios sensoriais, possibilitando a resposta celular a substâncias irritantes presentes no meio ambiente. A acroleína, o cinamaldeído e o isotiocianato alílico são agentes exógenos que ativam o TRPA1 por modificação covalente de resíduos de cisteína. Este canal também é ativado por peróxido de hidrogênio, promovendo o influxo de íons cálcio em nociceptores. A ativação por peróxido de hidrogênio é prevenida pelo pré-tratamento com ditiotreitol, indicando que a ação do peróxido de hidrogênio se dá pela oxidação de resíduos de cisteína, promovendo a formação de pontes de dissulfeto. A ativação de canais TRPA1 por aldeídos endógenos e pela 15-d-PGJ₂ não é prevenida pelo pré-tratamento com ditiotreitol, indicando que esta ativação seja através da formação de adutos moleculares a resíduos de cisteína, através de reações orgânicas conhecidas por adição de Michael (veja link <http://orgchem.chem.uconn.edu/namereact/michael.html>) em uma concentração de 15 nanomols por pata. A ação do peróxido de hidrogênio, da 15-d-PGJ₂ e outros aldeídos alcênicos endógenos em neurônios sensoriais de ratos, isolados do gânglio da raiz dorsal (~25%) e do gânglio nodoso (50%), promove correntes despolarizantes por influxo de cálcio. Dessa forma, substâncias derivadas do stress oxidativo metabólico podem ativar o canal TRPA1. Nosso grupo de pesquisa já estudou a participação da 15-d-PGJ₂ em modelos experimentais animais de dor e inflamação, implicando a ativação de receptores PPAR-γ presentes em neutrófilos, provendo a diminuição de rolamento de adesão em tecidos mesentéricos inflamados. A participação do óxido nítrico foi

sugerida como explicação para o efeito anti-inflamatório observado, pela supressão da migração de neutrófilos induzida por um estímulo inflamatório (veja referência 7b). A aplicação intraplantar de PGJ2 em concentrações menores do que as usadas nos trabalhos supracitados (um intervalo de 1 a 10 nmols por pata) foi capaz prevenir a hipernocicepção mecânica induzida por carragenina e PGE2. Este efeito foi revertido pelo pré-tratamento com naloxona, giblenclamida e outros antagonistas relevantes, mostrando que opioides endógenos e a via óxido nítrico/GMPc/proteína quinase G/K+ATP participam deste efeito (veja referência 7c). Ao que parece, existe uma “disputa metabólica” entre os efeitos obtidos pela ação farmacológica dos prostanoídes ciclopentenona e a ação bioquímica da carbonila α,β -insaturada em canais de cálcio presentes em determinados neurônios nociceptores. Autores e procedência do estudo: Serena Materazzi*, Romina Nassini*, Eunice Andre†, Barbara Campi†, Silvia Amadesi‡, Marcello Trevisani‡, Nigel W. Bunnett‡, Riccardo Patacchini§, and Pierangelo Geppetti*†¶ - *Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy; †Center of Excellence for the Study of Inflammation, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ‡Departments of Surgery and Physiology, University of California, San Francisco, CA 94143; and §Pharmacology Department, Chiesi Pharmaceuticals, Parma, Italy; Referência: Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 19;105(33):12045-50. Epub 2008 Aug 7. Referências adicionais: A) Andersson D.A. et al.. Transient Receptor Potential A1 Is a Sensory Receptor for Multiple Products of Oxidative Stress. The Journal of Neuroscience, March 5, 2008 • 28(10):2485-2494; B) Napimoga M.H. et al.. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Ligand, 15-Deoxy- Δ 12,14-Prostaglandin J2, Reduces Neutrophil Migration via a Nitric Oxide Pathway. The Journal of Immunology, 2008, 180: 609-617; C) Napimoga M.H. et al.. 15d-Prostaglandin J2 Inhibits Inflammatory Hypernociception: Involvement of Peripheral Opioid Receptor. The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 324, No. 1.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/metabolitos-produzidos-pela-cox-induzem-dor-pela-ativacao-direta-de-receptores-trpa1-antagonistas-especificos-diminuiriam-a-dor-sem-os-efeitos-indesejados-da-inibicao-das-cox · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL · DOR ON LINE