

Modulação da sensibilização periférica

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

A sensibilização periférica é a redução do limiar de excitabilidade de neurônios sensoriais que resulta em uma resposta aumentada para um dado estímulo externo. A sensibilização pode ser mediada por eventos pós-traducionais que alteram a atividade dos canais iônicos e de outras proteínas e/ou por alterações na expressão de genes que levam a uma alteração no fenotipo de neurônio. A sensibilização periférica aumenta a quantidade de neurotransmissores liberados das terminações periféricas de neurônios sensoriais de pequeno diâmetro e das terminações no corno dorsal da medula espinal, que aumenta a inflamação neurogênica e a percepção da dor. Mecanismos excitatórios Estímulos nocivos podem excitar as terminações periféricas de aferentes sensoriais primários, dando origem a ativação de canais iônicos dependentes de voltagem e / ou receptores que levam à geração de potenciais de ação. O complexo canal/receptor ativado por ligante mais bem caracterizado é receptor de potencial transiente catiônico, subfamília V, membro 1 (TRPV1), que é ativado pela capsaicina, pH baixo, calor e endovaniloides. A atividade de ambos, canais iônicos operados por ligantes e canais iônicos voltagem dependente pode ser modulada por vias de sinalização intracelular, de modo que, para qualquer estímulo, o número de potenciais de ação evocado pode ser aumentado. Este processo, que é conhecido como a sensibilização, pode resultar em aumento na liberação de transmissores das terminações dos neurônios sensoriais, aumentando assim a inflamação neurogênica e/ou nocicepção. A ativação de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) por moléculas, tais como prostaglandinas, bradicinina, quimiocinas, esfingolípidos e outros lípidos, também aumentam a excitabilidade de neurônios

sensoriais. Os receptores ativados por proteinase (PARs), que são ativados por clivagem enzimática da sequência N-terminal extracelular de GPCR, também aumenta a excitabilidade. Em geral, os GPCRs estão ligados à Gs, que por meio de cAMP, ativa a proteína quinase A (PKA) ou Epacs; ou ligados à famílias Gq/G11, que ativam a fosfolipase C (PLC), aumentando o cálcio intracelular, ativando as isoenzimas da proteína quinase C (PKC). Subunidades $\beta\gamma$ da proteína G também ativam um número de cascatas de sinalização incluindo o fosfatidilinositol 3-quinases (PI3Ks) e proteína quinase ativadas por mitógeno (MAPKs) que podem sensibilizar o neurônio sensorial. A fosforilação de um número de proteínas alvo incluindo canais iônicos, proteínas sinápticas e outras quinases resultam em sensibilização. Nos neurônios sensoriais adultos, o fator de crescimento do nervo (NGF) aumenta a sensibilidade à estimulação mecânica e térmica, através da ativação de TrkA e/ou da cascata de sinalização via receptores p75, incluindo PI3Ks, PLC, quinases Src, MAPKs e a via de sinalização esfingomielina/ceramida. Citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 β (IL-1 β) também desempenham papéis fundamentais em aumentar a sensibilidade dos neurônios sensoriais. A ativação destas cascatas de transdução de sinal pode também alterar diretamente a expressão de genes que contribuem para a sensibilização em longo prazo. Mecanismos inibitórios A capacidade para diminuir a sensibilização periférica é uma estratégia importante no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da dor e inflamação. Recentemente, duas abordagens foram utilizadas para o desenvolvimento de drogas: 1) bloquear as ações de sensibilização de agentes pró-inflamatórios através da síntese bloqueadores, antagonistas de receptores ou agentes neutralizantes (anticorpos ou pseudorreceptor); e 2) reduzir a excitabilidade através de uma ação direta sobre vias de sinalização inibitórias. Um número de agentes antinociceptivos reduz a excitabilidade e inibem a liberação de transmissores através da ativação de GPCRs. Em geral, esses GPCRs estão ligados a Gi/Go. A ativação de Gi inibe adenilil ciclase, diminui o teor de cAMP e

reduz a atividade PKA, enquanto vias de sinalização para Go pode envolver a liberação de subunidades $\beta\gamma$ que inibem diretamente a atividade do canal ou modificar outros alvos indefinido. Por exemplo, a ativação de receptores opioide resulta em hiperpolarização, presumivelmente através da ativação dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio, os quais contribuem para uma diminuição na liberação de transmissores. Um grupo de lipídios conhecidos como resolvinas pode reduzir a excitabilidade através da ativação de proteínas G. Assim, a capacidade de reduzir a atividade das cascatas de transdução que medeiam a sensibilização periférica pode ser uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da dor e inflamação. A ativação de certos canais iônicos pode reduzir a excitabilidade dos aferentes primários. O mais estudado destes é a corrente de cloreto ativada por GABA, embora o papel fisiológico da maior parte dos canais de inibição encontra-se mal compreendido. Por outro lado, muita atenção é focada na inibição dos canais iônicos excitatórios. Anestésicos locais constituem uma importante classe de medicamentos que proporcionam alívio da dor, bloqueando a atividade dos canais de sódio dependentes de voltagem, evitando assim a geração do potencial de ação. Recentemente, os bloqueadores de canais de cálcio CaV2.2 demonstraram ser agentes anti-hiperalgésicos eficazes. A figura disponível em http://www.tocris.com/pdfs/pdf_downloads/pain_poster.pdf resume os mecanismos excitatórios e inibitórios envolvidos na modulação da sensibilização periférica.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/modulacao-da-sensibilizacao-periferica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.