

Modulação espinhal da hiperalgesia inflamatória e neuropática por

receptores de glicina A hiperalgesia é um dos principais fatores em dores crônicas, estando associada a estímulos mecânicos e inflamatórios. Os receptores de glicina e de GABA exercem um papel crítico na regulação da nocicepção espinhal. Es

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

receptores de glicina A hiperalgesia é um dos principais fatores em dores crônicas, estando associada a estímulos mecânicos e inflamatórios. Os receptores de glicina e de GABA exercem um papel crítico na regulação da nocicepção espinhal. Estudos realizados nos últimos anos demonstraram que camundongos com deficiência na subunidade $\alpha 3$ dos receptores de glicina (GlyR) não apresentaram hiperalgesia induzida pela prostaglandina E2 (PGE2), administrada por via espinhal. A fim de melhor compreender a relevância dos GlyR neste processo, pesquisadores da Universidade de Zurique, na Suíça, realizaram um estudo com dois grupos de camundongos. Os experimentos foram realizados em camundongos selvagens e em camundongos com uma mutação pontual no éxon 7 do gene que codificava a subunidade $\alpha 3$ do receptor de glicina (GlyR $\alpha 3$). A técnica de optogenética foi utilizada para avaliar e caracterizar a amplitude da corrente pós-sináptica inibitória (da sigla em inglês- IPSC), com o auxílio de estímulo luminoso de comprimento de onda e duração específicos. A utilização do pulso de luz azul (437 nm) de 1 segundo nas células induz a despolarização enquanto pulsos mais curtos, de 4 milissegundos e mesmo comprimento de onda, gerando potenciais de ação nos neurônios, acionando IPSC nas células pós-

sinápticas. A mutação pontual no gene do GlyR α 3 foi realizada por meio da técnica CRISPR que consistiu na substituição do códon AGT que codifica o aminoácido serina, para GCT que codifica a alanina. Esta mutação específica foi escolhida, pois há um consenso na literatura científica de que a região codificada pelo éxon 7 consiste no sítio de ligação da proteína quinase dependente de AMPc (PKA). Após o isolamento das células e do estabelecimento do modelo eletrofisiológico, os camundongos receberam injeção intratecal PGE2 e repetiu-se o experimento. A PGE2 diminuiu a amplitude das IPSCs das células dos camundongos selvagens como esperado, porém, não diminuiu consideravelmente as IPSCs das células dos camundongos com a mutação pontual. Os pesquisadores também analisaram a sensibilidade à dor inflamatória dos dois grupos, por estímulo mecânico e de calor através dos testes de Von Frey e Hargreaves, respectivamente. Para tanto, foram administradas injeções intratecais de PGE2 e subcutâneas de zymosan A para induzir a sensibilidade à dor quando os camundongos fossem submetidos aos testes. Os dois grupos ainda foram submetidos a um terceiro teste, a fim de avaliar a sensibilidade à dor neuropática por meio de uma lesão induzida no nervo ciático. Os camundongos com a mutação pontual apresentaram menor intensidade de hiperalgesia inflamatória em relação aos camundongos selvagens, tanto na indução por calor como na mecânica. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas na sensibilidade neuropática.

Por meio do estudo realizado é possível notar a importância do estudo das diferentes isoformas dos diversos receptores e enzimas, pois pequenas alterações como uma mutação pontual podem resultar em mudanças significativas no processo fisiológico resultante de determinada cascata de sinalização celular. O estudo apresenta evidências de uma contribuição fundamental da fosforilação dos GlyR α 3 para hiperalgesia inflamatória, além de serem prováveis alvos para futuros analgésicos. Referência: Werynska K, Gingras J, Benke D, Scheurer L, Neumann E, Zeilhofer HU. A Glra3 phosphodeficient mouse mutant establishes

the critical role of protein kinase A-dependent phosphorylation and inhibition of glycine receptors in spinal inflammatory hyperalgesia. Pain. 2021;162(9):2436–45. Alerta submetido em 25/10/2021 e aceito em 25/10/2021. Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/modulacao-espinhal-da-hiperalgesia-inflamatoria-e-neuropatica-por · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE