

N,N-dimetilesfingosina (DMS): um possível indicador da dor neuropática

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

Encontrar indicadores, tentar quantificar a dor e fornecer ferramentas aos médicos para que os pacientes não tenham que graduar a dor com um teste, seria uma condição ideal para nós, profissionais e pesquisadores, em identificar e escolher a melhor terapia para aliviar a dor crônica (vide editorial desta edição), uma condição debilitante que afeta milhões de pessoas por todo o mundo. Porém, isso não parece estar tão distante quanto imaginamos! Um estudo publicado na revista *Nature Chemical Biology* teve como principal objetivo investigar a base química da dor neuropática, realizando análise do perfil metabolômico de amostras (corno dorsal, gânglio da raiz dorsal, nervo tibial e plasma) coletadas de ratos Sprague-Dawley 21 dias após sofrerem transecção do nervo tibial (TNT), um modelo de dor neuropática que induz alodinia. Após análise das características metabólicas das amostras dos animais operados (TNT) e SHAM (falso operados), os resultados mostraram que a maioria das perturbações metabólicas que caracterizam a fase crônica da dor neuropática está localizada na medula espinal. Foram identificadas múltiplas alterações no metabolismo da esfingomielina-ceramida (importante em muitos processos celulares como formação de mielina, apoptose e sinalização celular), onde metabólitos desregulados dessa via podem estar ligados a alterações fisiológicas da dor neuropática. Após a injúria do nervo periférico, a degradação da membrana celular pode contribuir para alterações no catabolismo da esfingomielina e ao analisar sua cascata metabólica, foram observados vários metabólitos com maior expressão (upregulated) ou

concentração, alterações estas que podem contribuir para alterações da hipersensibilidade neuronal e sinalização celular durante o desenvolvimento da dor neuropática. Dentre os metabólitos, a N,N-dimetilesfingosina (DMS) endógena, um catabólito da ceramida, é conhecido por aumentar a concentração de cálcio intracelular em astrócitos bem como inibir a captura de glutamato por células da glia, resultando em excessiva ativação de receptores NMDA nas sinapses sensoriais espinais, um evento associado com a dor neuropática. Até então, nenhum trabalho havia investigado, caracterizado e quantificado o DMS endógeno no contexto de dor neuropática. Para investigar se a concentração de DMS detectada em ratos 21 dias após a injúria é suficiente para desenvolver comportamento de dor neuropática in vivo, DMS intratecal foi administrado em ratos saudáveis, observando o desenvolvimento de alodinia mecânica que persistiu por pelo menos 3 dias. Um aumento da ativação de astrócitos e liberação de IL-1 β e MCP-1 (ou CCL2 - proteína quimiotática de monócitos-1) induzido por DMS, foi observado. Contudo, maiores investigações tornam-se necessárias para determinar a enzima específica responsável pela biossíntese de DMS. Provavelmente, inibidores das enzimas responsáveis pela produção de DMS, N-metiltransferase (responsável pela N-metilação de bases esfingoides) ou ceramidase (catabolismo da ceramida), sejam moléculas terapêuticas promissoras para tratar a dor neuropática. Referência e fonte: Patti GJ, Yanes O, Shriver LP, Courade JP, Tautenhahn R, Manchester M, Siuzdak G. Metabolomics implicates altered sphingolipids in chronic pain of neuropathic origin. Nat Chem Biol. 2012, 8(3):232-4. <http://noticias.uol.com.br/ultnot/cienciaesaude/ultimas-noticias/efe/2012/02/15/cientistas-encontram-molecula-chave-para-detectar-e-tratar-dor-cronica.jhtm>

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/n-n-dimetilesfingosina-dms-um-possivel-indicador-da-dor-neuropatica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.