

Papel da p-arrestina 2 na transição da dor aguda para crônica

Diversos estudos realizados na ultima década, nos ajudaram a compreender melhor como a dor inflamatória e neuropática é induzida por mediadores inflamatórios através da sensibilização periférica dos neurônios sensoriais primários e a subseq

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

Diversos estudos realizados na ultima década, nos ajudaram a compreender melhor como a dor inflamatória e neuropática é induzida por mediadores inflamatórios através da sensibilização periférica dos neurônios sensoriais primários e a subsequente sensibilização dos neurônios na medula espinhal. Neste contexto, a ativação dos receptores de glutamato do tipo NMDA (NMDAR) no corno dorsal da medula espinhal apresenta um papel essencial na condução da hipersensibilidade no circuito da dor a nível central. No entanto, pouco ainda se sabe em como ocorre de forma natural a resolução da dor aguda, bem como, se uma ruptura neste processo natural pode desencadear na transição da dor aguda para crônica. A ativação dos receptores acoplados a proteína G (GPCRs) e também de receptores opioides parece estar envolvida na resolução da dor inflamatória. Animais nocautes para GRK2, um tipo de GPCR quinase, encontrada nos neurônios sensoriais periféricos, apresentam dor inflamatória prolongada. Os GPCRs são dessensibilizados pelas GRKS através da fosforilação do receptor e subsequente ligação da f-arrestina ao GPCR fosforilado. Os tipos 1 e 2 de f-arrestina possuem diferentes papeis na dessensibilização de GPCRs e nas vias de sinalização. O tipo 2 da B-arrestina tem sido relacionado a dessensibilização do

receptor opioide μ (MOR). Camundongos deficientes para P-arrestina-2 apresentam analgesia prolongada e aumentada a morfina. Além disso, a administração pela via intratecal de anticorpo anti-p-arrestina-2 potencializa o efeito antinociceptivo induzido pelo agonista do receptor MOR (DAMGO). No entanto, a tolerância antinociceptiva, a qual é dependente de NMDA espinhal, ainda se desenvolve em animais nocautes para p-arrestina-2. Assim, apesar destas e outras evidências encontradas na literatura, os mecanismos moleculares da -arrestina-2 em regular a função dos receptores NMDA na dor inflamatória e neuropática ainda não estão claros.

Com o intuito de elucidar estes mecanismos, pesquisadores dos EUA, publicaram recentemente na revista *Nature Communications*, que a P-arrestina-2 contribui para a transição da dor aguda para crônica, e que também atua na resolução da dor neuropática através da dessensibilização dos receptores NMDA nos neurônios da lamina II na medula espinhal. Primeiramente, os autores administraram pela via intratecal um agonista do receptor MOR em camundongos e observaram que este agonista produz respostas comportamentais paradoxais. Ou seja, na fase inicial analgesia e na fase tardia alodinia

mecânica, a qual requer o receptor NMDA. Ainda, ambas as fases são prolongadas em camundongos nocautes para f-arrestina-2. Também foi observado que a administração espinhal de NMDA induz alodinia mecânica dependente de GluN2B (uma subunidade do receptor de glutamato NMDA), a qual é prolongada em animais nocautes para f-arrestina-2 (global) e no animal nocaute condicional, onde a ausência de B-arrestina-2 ocorre nas terminações nervosas que expressam Navi.8. Além disso, a ausência de P-arrestina-2 resulta no prolongamento da dor neuropática e inflamatória, bem como de um aumento na corrente do canal NMDA mediada por GluN2B na lamina II da medula espinhal, mas não na lamina 1. Os autores observaram que um aumento espinhal na expressão de B-arrestina-2 (over-expression) é capaz de reverter a dor neuropática crônica após lesão do nervo. Assim, podemos concluir que a B-arrestina-2 espinhal pode atuar como um

portão intracelular para transição da dor aguda para crônica, via dessensibilização dos receptores NMDA. A B- arrestina-2 pode ser útil na resolução da dor crônica. O desenvolvimento de novos medicamentos que tenham como alvo a sinalização espinhal de f-arrestina-2 poderão ser utilizados terapeuticamente para a prevenção e o tratamento da dor crônica.

Referência: Chen G, Xie RG, Gao YJ, Xu ZZ, Zhao LX, Bang S, Berta T, Park CK, Lay M, Chen W, Ji RR. B-arrestin-2 regulates NMDA receptor function in spinal lamina II neurons and duration of persistent pain. Nat Commun. 2016; 7:12531.

Alerta submetido em 22/08/2016 e aceito em 30/08/2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/papel-da-p-arrestina-2-na-transicao-da-dor-aguda-para-cronica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE