

Prostaglandinas controlam o componente afetivo da dor inflamatório

por modulação da sinalização serotoninérgica no núcleo dorsal da rafe Um estudo recente investigou o papel das prostaglandinas na resposta de nocicepção afetiva induzida por estímulo inflamatório e o envolvimento da neurotransmissão seroto

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

por modulação da sinalização serotoninérgica no núcleo dorsal da rafe

Um estudo recente investigou o papel das prostaglandinas na resposta de nocicepção afetiva induzida por estímulo inflamatório e o envolvimento da neurotransmissão serotoninérgica.

A fim de investigar se as prostaglandinas estão envolvidas na nocicepção afetiva, os autores utilizaram ferramentas farmacológicas e genéticas para inibir as enzimas COX-1 ou COX-2 em camundongos e testaram estes animais no teste de aversão condicionada a um local, induzida por injeção de formalina. Neste teste, a formalina é injetada na parte dorsal de uma das patas traseiras e os animais ficam confinados em um ambiente que inicialmente preferiam, enquanto apenas salina é injetada na pata em um ambiente a que tinham inicialmente menos preferência. Os animais passaram, então, a apresentar aversão ao ambiente em que receberam a formalina, mesmo gostando menos dele, o que não foi observado em animais após bloqueio dos receptores para formalina nos aferentes primários (Trpa1). A seguir, observou-se que animais com inibição da COX-1, mas não de COX-2, continuavam a apresentar o comportamento de aversão, indicando que a COX-2 poderia estar envolvida neste comportamento. A fim de verificar o tipo

celular envolvido nesta resposta, utilizaram ferramentas de engenharia genética para deletar o gene da COX-2 em tipos celulares específicos e viram que o comportamento aversivo não era observado quando a deleção ocorria em neurônios. Como o principal prostanoide formado pela COX-2 é a prostaglandina E2 (PGE2), utilizaram camundongos com ausência do gene para a forma induzível da prostaglandina sintase (mPGES-1 KO) e observaram que a aversão ao local foi atenuada, implicando a PGE2 nos efeitos observados. Ao verificarem se dois dos receptores nos quais a PGE2 atua, EP1 e EP3, que, por serem expressos no cérebro em regiões relacionadas a emoções e processamento nociceptivo, estariam envolvidos na aversão induzida pela formalina, utilizaram animais com deleção dos genes que

codificam aqueles receptores. Na ausência do EP3, a aversão não era induzida, implicando estes receptores para ação da PGE2.

Como a serotonina (5-HT) é um importante neurotransmissor envolvido no processamento das emoções e também na nocicepção, questionaram-se se o efeito afetivo da inflamação aguda mediado por EP3 poderia ser devido à presença destes receptores em neurônios serotoninérgicos e consequente modulação da neurotransmissão pela 5-HT. Mais uma vez utilizando técnicas de engenharia genética, viram que a deleção de EP3 em neurônios serotoninérgico protegia os animais da indução de aversão pela formalina e, posteriormente, observaram que estes receptores EP3 estavam localizados no núcleo dorsal da rafe (onde se encontram os corpos celulares destes neurônios), sugerindo que a via ascendente da 5-HT estaria envolvida no processamento afetivo. Com estes resultados, confirmaram que a via da 5-HT ascendente é crítica para indução da aversão condicionada ao local e que a PGE2 modula esta transmissão por atuar em receptores EP3 em neurônios serotoninérgicos do dorsal da rafe. Mais uma vez utilizando técnicas de engenharia genética bastante sofisticadas, verificaram que a ativação de receptores EP3 nos neurônios serotoninérgicos da rafe promovia inibição destes neurônios e os animais não apresentavam a aversão. Por fim, para

verificar se o controle da neurotransmissão serotoninérgica pela PGE2 seria apenas na dor afetiva ou se poderia também modular os outros aspectos da inflamação, avaliaram as duas fases do teste da formalina em animais mPGES-1 KO, animais que receberam um inibidor da COX-2 e em animais que não expressam EP3 em neurônios serotoninérgicos. Como esperado, viram que nas duas primeiras situações, a segunda fase da resposta à formalina foi atenuada; entretanto, a ausência dos receptores EP3 nos neurônios serotoninérgicos não causou qualquer modificação da resposta.

Desta forma, ao verificar que a PGE2 modula a indução do componente aversivo da nocicepção, mas não a do componente inflamatório, por modular a atividade de neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe via EP3, os autores demonstraram que esta via é específica para a dor afetiva e que outros componentes da dor mediados por PGE2-EP3 envolvem outras vias.

Referência: Singh A.K. et al., Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. The Journal of Clinical Investigation. J Clin Invest. 2017;127(4):1370-1374.

Alerta submetido em 13/04/2017 e aceito em 18/04/2017.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/prostaglandinas-controlam-o-componente-afetivo-da-dor-inflamatorio · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.