

Proteína FKBP51, envolvida na resposta do organismo ao estresse, envolvida na origem da

dor crônica O trabalho discutido neste alerta, publicado em fevereiro deste ano na revista Science Translational Medicine por um grupo de pesquisa do University College London, revela que a proteína FKBP51 está envolvida na origem da dor c

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

dor crônica

O trabalho discutido neste alerta, publicado em fevereiro deste ano na revista Science Translational Medicine por um grupo de pesquisa do University College London, revela que a proteína FKBP51 está envolvida na origem da dor crônica em modelo animal.

Variantes genéticas na proteína FKBP51 são associadas a transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse em humanos, como depressão maior e transtorno de estresse pós-traumático (PTSD). Além disso, camundongos que não apresentam o gene que codifica esta proteína apresentam melhor comportamento adaptativo em situações de estresse. Mais

recentemente foi observado que pessoas com modificações específicas no gene da FKBP51 apresentam maior severidade de sintomas de dor musculoesquelética por semanas após traumas sérios (colisão de veículos ou violência sexual). Em trabalhos prévios do grupo deste alerta, foi demonstrado que ocorre aumento da expressão desta proteína no corno dorsal superior de ratos dentro de 2 horas

após inflamação da articulação do tornozelo, devido a uma modificação epigenética de redução da metilação do DNA (Veja o editorial desta edição para maiores informações sobre mecanismos epigenéticos e dor). Tal dado sugere que esta proteína poderia contribuir para a hipersensibilidade nociceptiva que é observada após lesão. Nesse sentido, utilizando técnicas avançadas de biologia molecular (animais com deleção gênica - knockout - e tecnologia de silenciamento gênico por meio de RNA de interferência- RNAi), bem como inibição da FKBP51 com o novo composto SAFit2, os autores testaram a hipótese de que a proteína FKBP51 contribui para a hipersensibilidade nociceptiva induzida por inflamação crônica e lesão em camundongos. Além disso, para testar se o papel modulador da proteína em estados de dor persistente se estende além da inflamação, investigaram também o envolvimento da FKBP51 em um modelo de dor neuropática.

Os pesquisadores demonstraram inicialmente que a administração do composto adjuvante de Freud (CFA) na articulação do tornozelo de camundongos resultou em aumento na expressão do RNAm de FKBP51 e redução na metilação do DNA de FKBP51 no corno dorsal da medula espinal. Além disso, camundongos com deleção do gene da proteína FKBP51 (animais knockout) apresentaram dor crônica reduzida, tanto induzida por administração de CFA na articulação quanto por lesão do nervo. Além disso, após a lesão do nervo os animais knockout também apresentaram melhor desempenho motor. A sensibilidade nociceptiva aguda a estímulos inflamatórios (injeção de formalina nas patas), entretanto, não foi prejudicada, o que indica que a ausência da proteína FKBP51 não prejudica respostas agudas de dor, que fazem parte de um mecanismo protetor do organismo a fim de evitar lesões subsequentes. De forma similar ao observado nos animais FKBP51 knockout, o silenciamento do gene na medula espinal induzido pela administração intratecal do RNAi e a administração também intratecal de SAFit2 três dias após o tratamento com CFA melhoraram a hipersensibilidade mecânica. O composto SAFit2 foi desenvolvido para exercer

efeitos positivos em transtornos de humor por ação direta no cérebro. Assim, como ambas as abordagens no estudo bloquearam a FKBP51 na medula espinal, o estudo sugere que o efeito benéfico de ambas as estratégias independe de ações mediadas pelo cérebro.

Além disso, considerando que a proteína FKBP51 faz parte do heterocomplexo maduro do receptor de glicocorticoides (GR) e que os glicocorticoides modulam a dor, foi avaliado o envolvimento da via dos glicocorticoides. A expressão dos receptores, bem como o nível de corticosterona foi avaliada nos animais knockout após a administração do CFA. Além disso, a resposta hipernociceptiva após administração de um antagonista de GR, a mifepristona, também foi avaliada. Foi encontrada co-localização entre os neurônios expressando GR e FKBP51 no corno dorsal da medula espinal, inclusive nos animais knockout. Estes últimos apresentaram níveis plasmáticos reduzidos de corticosterona. Enquanto o tratamento com mifepristona três dias após a administração de CFA reduziu a hipersensibilidade mecânica nos animais normais, sugerindo que a inflamação resultou em uma inversão de função dos GR nestes animais, o mesmo composto agravou a resposta hipernociceptiva nos animais knockout, indicando que esta alteração não ocorreu devido à ausência do FKBP51 na medula espinal.

Este trabalho sugere que a FKBP51 em neurônios da medula espinal modula estados de dor crônica persistente em roedores por mediar a sinalização glicocorticoide. Além disso, os dados obtidos com o composto que inibe a FKBP51, o SAFit2, indicam que este poderia ser um promissor candidato no desenvolvimento de novos fármacos para o manejo da dor crônica.

Referência: Maiaru M, Tochiki KK, Cox MB, Annan LV, Bell CG, Feng X, Hausch F, Géranton SM. The stress regulator FKBP51 drives chronic pain by modulating spinal glucocorticoid signaling. *Science Translational Medicine*. 2016; 8(325):325ra19.

Alerta submetido em 24/02/2016 e aceito em 15/03/2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/proteina-fkbp51-envolvida-na-resposta-do-organismo-ao-estresse-envolvida-na-origem-da ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL · DOR ON LINE