

Proteína parece estar envolvida em manutenção da dor neuropática

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

O descobrimento de um medicamento analgésico e/ou anti-inflamatório que realmente se destaque dentre os descobertos há décadas é um sonho para todos os pesquisadores da área da dor. Há algum tempo, os receptores acoplados à proteína G tem sido alvo de estudos específicos. Alguns destes receptores parecem existir na conformação oligomérica, onde um oligômero depende do outro. Em situações fisiopatológicas, por exemplo, psicose, mudanças conformacionais que desfazem este complexo de oligômeros parecem estar envolvidas. Os receptores para o ácido gama-aminobutírico do tipo B (GABAB) são o protótipo deste tipo de conformação oligomérica, ou seja, obrigatoriamente expressos em forma de heterodímeros de duas subunidades: GABAB1 e GABAB2, que também podem estar associados com subunidades auxiliares. Alguns grupos de pesquisa, desde a década de 90, apontaram que os receptores GABAB estavam de alguma forma envolvidos na modulação de processos nociceptivos. Os receptores GABAB são expressos em neurônios do corno dorsal da medula espinal e medeiam a neurotransmissão inibitória lenta (2), e, portanto, dificultam o fenômeno de sensibilização central. Estudos posteriores verificaram que a antinocicepção provocada pelo agonismo dos receptores GABAB dependiam da forma dimérica deste receptor. Mesmo com estes estudos, a efetividade de substâncias que promovem agonismo nestes receptores parece bastante limitada. Haja vista a obscuridade que circunda os receptores GABAB envolvidos nos processos nociceptivos, um estudo bastante interessante foi publicado no EMBO

Journal com o intuito de colaborar para o entendimento deste processo. Neste estudo, evidências apontam que em processos hipernociceptivos, a proteína 14-3-3 ζ parece impedir o funcionamento normal dos receptores GABAB. A família de proteínas 14-3-3 é considerada protótipo do grupo de proteínas de reconhecimento de fosfoserina/fosfotreonina (pSer/Thr), o que dá a estas proteínas poder sobre o funcionamento de diversas moléculas, por exemplo, quinases, fosfatases, receptores de membrana e fatores de transcrição. Em humanos, proteínas 14-3-3 possuem um papel importante em diversos processos fisiológicos e patológicos. A disfunção desta proteína parece estar envolvida, em humanos, em diversos processos cancerígenos (inclusive no câncer de mama, pulmão, cabeça e pescoço), doenças neurológicas (doença Creutzfeldt-Jakob esporádica, Alzheimer), entre outras patologias, tais como cardiomiopatia diabética, esclerose múltipla, glaucoma e endometriose. As isoformas das proteínas 14-3-3, possivelmente alteradas em níveis genômicos, são divididas de acordo com seu papel em distúrbios/doença, divididas nas categorias de perda de função ou ganho de função. Por exemplo, um aumento na expressão de proteínas 14-3-3 ζ tem sido observado em pacientes com câncer de mama, cabeça e pescoço. Ainda, parece haver um aumento da expressão desta proteína no corno dorsal da medula espinal de ratos, após serem submetidos a um modelo experimental de neuropatia. A proteína 14-3-3 ζ parece impedir a interação das subunidades GABAB1 e GABAB2, união essencial para o funcionamento normal destes receptores. Com a perda gradativa da função destes receptores à medida que a proteína 14-3-3 ζ tem a sua expressão aumentada, neurônios excitatórios ficam modulados positivamente, favorecendo a sensibilização central – processo que contribui enormemente para cronicidade da dor neuropática (3). Esse estudo amplia o conhecimento sobre mecanismos moleculares que levam à cronicidade da dor neuropática. É possível que essa perda de função de receptores GABAB aconteça também em outros modelos de dor crônica, tais como modelos de dor inflamatória, mas isso parece não ter sido testado ainda. Além disso, é possível

que uma nova classe de analgésicos seja desenvolvida a partir dessa descoberta, uma vez que inibidores de 14-3-3 ζ já estão sendo amplamente pesquisados (1).

Referências: 1. Laffray, S., et al. Impairment of GABAB receptor dimer by endogenous 14-3-3 ζ in chronic pain conditions. EMBO J (2012). 2. Gassmann, M. & Bettler, B. Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. Nature Reviews. Neuroscience 13, 380-394 (2012). 3. Costigan, M., Scholz, J. & Woolf, C.J. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. Annu Rev Neurosci (2009). 4. Zhao, J., Meyerkord, C.L., Du, Y., Khuri, F.R. & Fu, H. 14-3-3 proteins as potential therapeutic targets. Semin Cell Dev Biol 22, 705-712 (2011).

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/proteina-parece-estar-envolvida-em-manutencao-da-dor-neuropatica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE