

Redução da dor inflamatória e neuropática através da inibição da via da

tetrahydrobiopterina (BH4) A Tetrahydrobiopterina (BH4) é um cofator indispensável para síntese de serotonina, catecolaminas e óxido nítrico. A sua principal via de produção é regulada pela atividade da enzima trifosfato de guanosina

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

tetrahydrobiopterina (BH4)

A Tetrahydrobiopterina (BH4) é um cofator indispensável para síntese de serotonina, catecolaminas e óxido nítrico. A sua principal via de produção é regulada pela atividade da

enzima trifosfato de guanosina (GTP) ciclo-hidroxilase 1 (GCH1), que catalisa o passo inicial e limitante na via sintética do BH4, e também pela sepiapterina redutase (SRP), responsável pela conversão final de compostos intermediários em BH4. Um trabalho publicado no periódico Nature Medicine em 2006, pesquisadores demonstraram que concentrações de BH4 são críticas para o processo de dor neuropática e inflamatória e que polimorfismos no gene da GCH1 estão associados a uma redução na sensibilidade à dor.

O trabalho discutido neste alerta levanta a questão de onde e como o excesso de BH4 contribui para o processo neuropático, além de discutir como a interrupção da síntese de um cofator crítico pode constituir uma estratégia de desenvolvimento de uma droga analgésica viável sem gerar efeitos colaterais.

Dessa maneira, foi demonstrado que o excesso de BH4 é produzido em camundongos por neurônios sensoriais lesionados e por infiltrados de macrófagos

no nervo danificado e no tecido inflamado. Essa superprodução de BH4 nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) promove um aumento na sensibilidade à dor, enquanto que seu bloqueio reduz a hipersensibilidade dolorosa. Para minimizar os riscos de efeitos adversos, os pesquisadores desenvolveram um potente inibidor da SPR (SPRi 3), uma vez seu bloqueio ainda permite uma produção mínima de BH4 através de uma via alternativa (salvage pathways). A administração sistêmica de SPRi3 foi capaz de reduzir a dor crônica através da diminuição nos níveis de BH4 tanto nos neurônios sensoriais como também nos macrófagos, sem desenvolver tolerância ou efeitos adversos.

Desta forma, a redução nos níveis de BH4 induzida pela inibição de SPR poderia representar uma abordagem para normalizar a dor neuropática e hipersensibilidade à dor inflamatória, além de reduzir os efeitos adversos, uma vez que a via alternativa utilizada pela SPR previne a redução excessiva de BH4, que é um cofator essencial para diversas funções.

Referência: Latremoliere A, Latini A, Andrews N, Cronin SJ, Fujita M, Gorska K4, Hovius R, Romero C, Chuaiphichai S, Painter M, Miracca G, Babaniyi O, Remor AP, Duong K, Riva P, Barrett LB, Ferreirós N, Naylor A, Penninger JM, Tegeder 1, Zhong 3, Blagg 3, Channon KM, Johnsson K, Costigan M, Woolf CJ. Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway. *Neuron*. 2015; 86(6):1393-406.

Alerta submetido em 24/02/2016 e aceito em 17/03/2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/reducao-da-dor-inflamatoria-e-neuropatica-atraves-da-inibicao-da-via-da · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.