

Regulação da hipernocicepção pela GRK6

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

A dor é um problema de saúde mundialmente preocupante. Por isso, esforços têm sido feitos para que a pesquisa na área de medicamentos para o alívio e o tratamento da dor sejam mais eficientes. Uma grande atenção tem sido dada aos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), visto que a maioria dos estímulos inflamatórios/dolorosos atua por este tipo de receptor. Estes receptores podem ser modulados por diversas quinases específicas (GRKs), que fosforilam os GPCRs, induzindo um desacoplamento rápido da proteína G, facilitando a ligação de proteínas arrestina, desencadeando a internalização destes receptores. Muito já foi descoberto sobre as GRKs, mas algumas ainda têm seus substratos desconhecidos. Substratos como o receptor de quimiocinas CXCR4 (receptor BLT1 para o leucotrieno B₄) e o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina têm sido sugeridos para a GRK6. Esta quinase parece ter papel fundamental em doenças inflamatórias. Por exemplo, quando há deficiência desta quinase, a artrite inflamatória e a colite experimentais parecem piorar, em camundongos. A expressão de GRK6 parece estar diminuída em modelos animais de dor neuropática e inflamatória crônicas. A hipernocicepção induzida por administração intraplantar de IL-1 β ou TNF- α é dependente da ativação da p38 e subsequente modulação de canais de sódio resistentes à tetrodoxina. Animais deficientes em GRK6 aumentaram e prolongaram a hipernocicepção térmica e alodinia mecânica induzidas por IL-1 β , TNF- α ou carragenina. Ainda, esta deficiência parece promover a ativação da proteinoquinase ativada por mitógenos (MAPK) p38 paralelamente à redução da ativação da via da PI3 quinase/Akt. Portanto, a contribuição da GRK6 na hipernocicepção em camundongos é

provavelmente mediada pelo equilíbrio de uma balança que compreende em um braço a ativação da p38 e do outro, a ativação da PI3 quinase/Akt. Referência: Eijkelkamp N, Heijnen CJ, Carbajal AG, Willems HL, Wang H, Minett MS, Wood JN, Schedlowski M, Dantzer R, Kelley KW, Kavelaars A. G Protein-Coupled Receptor Kinase 6 Acts as a Critical Regulator of Cytokine-Induced Hyperalgesia by Promoting Phosphatidylinositol 3-Kinase and Inhibiting p38 Signaling. Mol Med. 2012 18(1):556-64.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/regulacao-da-hipernocicepcao-pela-grk6 · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE