

Regulação de microRNAs em neurônios sensoriais periféricos modulando

a dor na neuropatia diabética Os micro-RNAs (mi-RNAs) atuam como grandes maestros na regulação da expressão gênica, modulando a expressão de RNAs mensageiros alvo (mRNA). Pesquisadores da Alemanha, buscando melhor compreender o mecanismo da

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

a dor na neuropatia diabética Os micro-RNAs (mi-RNAs) atuam como grandes maestros na regulação da expressão gênica, modulando a expressão de RNAs mensageiros alvo (mRNA). Pesquisadores da Alemanha, buscando melhor compreender o mecanismo da dor na neuropatia diabética, identificaram os miRNAs que eram significativamente regulados em gânglios da raiz dorsal de ratos. Aplicaram como critério de escolha a mudança na expressão do miRNA, podendo ser devido ao aumento na expressão do miRNA em até 80% (superregulação) ou diminuição de até 40% (infrarregulação), em um modelo de neuropatia diabética dolorosa induzida por estreptozotocina (STZ). Dos 193 miRNAs significativamente regulados, 37 foram selecionados. Em seguida foi considerado o conhecimento prévio da literatura disponível em bases de dados de cada um dos 37 miRNAs sendo realizada a predição dos RNA mensageiros(mRNA), mediante a utilização de algoritmos de predição de mRNA, como o miRWalk. Finalmente chegou-se a quatro miRNAs principais: miR-124, miR-33, miR-335, miR-380, nas formas 5p e 3p para cada miRNA. Os principais critérios para escolha foram a relevância na redução da hipersensibilidade mecânica e a codificação de mRNA alvos clinicamente relevantes. O miR-33-5p

por exemplo, apresentava como alvo mRNAs que codificam canais de cálcio voltagem dependente. As sequências exatas dos precursores-miRNAs(Pré-miRNA), microRNAs que antecedem os microRNAs em sua biogênese, dos quatro miRNAs selecionados foram obtidas das bases de dados e clonadas com a utilização de

motivos adjacentes ao protoespaçador (protospacer adjacent motifs-PAMs) de um vírus adeno-associado, PAM-AAV. A hipersensibilidade mecânica foi avaliada por meio do teste de filamentos de von Frey. A sensibilidade basal foi definida e em seguida, a sensibilidade após a injeção de STZ foi mensurada, até 8 semanas após o estabelecimento da diabetes induzida. Antes da injeção de STZ os ratos foram divididos em quatro grupos que receberam injeções de AAV-Pré-miRNAs, sendo que cada grupo recebeu uma injeção de um dos quatro Pré-miRNAs selecionados. Os resultados demonstraram que o Pré-miRNA-33 reduziu a hipersensibilidade mecânica após a diabetes, enquanto o Pré-miRNA-380 a aumentou, também após a diabetes. Já o Pré-miRNA-124 aumentou a sensibilidade basal, mas não teve impacto após a indução da diabetes. Por fim, o miRNA-335 não teve efeito na sensibilidade basal ou após a indução da diabetes. Os resultados demonstram a importância dos miRNAs na regulação da neuropatia diabética periférica, fornecendo a possibilidade para sugestão de prováveis mecanismos. Um dos mRNAs alvos do miRNA-33-5p por exemplo, codifica a proteína Pacsin 1, um regulador negativo do cotransportador-2 de íons potássio e cloro (KCC2), sendo o KCC2 um importante fator na dor neuropática em ratos, já documentado na literatura. Combinando os resultados do estudo com estas informações, os pesquisadores sugeriram que o miRNA-33-5p talvez possa infrarregular a expressão da Pacsin 1 nos neurônios periféricos, devido a supressão de seu mRNA, deixando assim o KCC2 desregulado na célula, causando a hipersensibilidade observada na neuropatia diabética. O estudo demonstrou que o uso de bases de dados, algoritmos de predição de mRNAs, aliados a ensaios pré-clínicos e clínicos com miRNAs, utilizando técnicas de biologia molecular, são

extremamente promissores para o entendimento de mecanismos e para a descoberta de novos alvos terapêuticos. O uso de vetores virais para entrega dos miRNAs em toda região do gânglio da raiz dorsal, ao invés de trabalhar com culturas celulares, tornou o estudo mais próximo do contexto fisiológico, contudo trazendo a desvantagem de conter diversos grupos celulares. Além disso, se faz necessário o desenvolvimento de algoritmos e abordagens de detecção de mRNAs alvo cada vez mais eficazes afim de integrarem-se com os ensaios pré-clínicos e clínicos. Referência: 1. Bali KK, Gandla J, Rangel DR, Castaldi L, Mouritzen P, Agarwal N, et al. A genome-wide screen reveals microRNAs in peripheral sensory neurons driving painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2021;162(5):1334–51. Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 29/11/2021. Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/regulacao-de-micrnas-em-neuronios-sensoriais-perifericos-modulando · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.