

Sinalização espinhal do receptor Toll-like e processamento nociceptivo envolvendo TNF e IFN β

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

O receptor Toll foi inicialmente descoberto em insetos do gênero *Drosophila* e, posteriormente, foram identificados 13 tipos de homólogos desse receptor em humanos, os quais foram chamados de receptores Toll-like. Os receptores Toll-like (TLRs) são proteínas transmembranas e desempenham um importante papel nos processos inflamatórios, sendo o papel de alguns subtipos desses receptores investigado na nocicepção como iniciadores do processamento nociceptivo via inflamação e injúria do nervo periférico. Tais observações sugerem um papel para os receptores Toll-like na ausência de um processo infeccioso através da ativação do domínio contendo proteína adaptadora (TIRAP) que é exclusiva para os subtipos TLR 2 e TLR 4 e facilita a ativação do fator 88 de diferenciação mieloide (MyD88), levando a ativação do fator nuclear Kappa (NF- κ B) e produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1). Em contraste, o receptor Toll-interleucina 1 (TIR) possui um domínio contendo uma região adaptadora para interferon β (TRIF) que é compartilhada pela sinalização de TLR 3 e TLR 4. Assim, a ativação dos TLRs podem gerar vários efeitos. Portanto, o estudo em questão buscou investigar o papel dos TLRs espinhais e a associação de proteínas adaptadoras no processamento nociceptivo utilizando técnicas *in vitro* e *in vivo*. Os resultados obtidos sugerem que os ligantes endógenos presentes na injúria e na inflamação ativam os TLRs localizados na glia e/ou nos neurônios. Baseado nos efeitos dos ligantes

intratecais de TLRs, os autores hipotetizaram que a sinalização dos receptores Toll-like via receptor Toll-interleucina 1 leva a liberação de NF- κ B mediado pela liberação de TNF, sendo a alodinia dependente do fator de necrose tumoral, o qual envolve os receptores TLR 2 e TLR 4. No entanto, o TLR 3 leva a produção de interferon β e TNF independentemente da alodinia. Embasando-se nos efeitos em camundongos *lfnar*^{-/-} (knock-out da cadeia alfa do receptor IFN), o aumento da produção de IFN β regula as ações de alodinia mediadas por TIRAP e é induzida por administração intratecal de ligante de TLR 3. Como a ativação de TLR 4 se dá via TIRAP e TRIF, o efeito da alodinia reflete a facilidade da liberação de TNF espinhal e a inibição iniciada por TRIF - mediada pela produção de IFN β . Contudo, acredita-se que os processos que levam a ativação dos TLRs espinhais iniciada por cascatas dependentes e independentes de TNF contribuem para o estado de dor persistente. Além disso, as vias de sinalização TRIF são capazes de modular a dor dependente de TNF através do IFN β . Referência: Stokes JA, Corr M, Yaksh TL. Spinal toll-like receptor signaling and nociceptive processing: regulatory balance between TIRAP and TRIF cascades mediated by TNF and IFN β . *Pain*. 2013 154(5):733-42.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/sinalizacao-espinhal-do-receptor-toll-like-e-processamento-nociceptivo-envolvendo-tnf-e-ifn ·
Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.